



**“Descripción de la metodología y los resultados
obtenidos en un estudio prospectivo europeo
sobre seguridad de la inmunoterapia en la
práctica clínica habitual”**

Tesis Doctoral

Pablo Rodríguez del Río

Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, Sección de Alergología

Madrid 2016

Directores de tesis

Carmen Vidal Pan

Complejo Hospitalario Universitario Santiago, Santiago de Compostela,
Servicio de Alergia

María Dolores Ibáñez Sandín

Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, Sección de Alergología

**INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS PARA LA AUTORIZACIÓN DE
DEFENSA DE TESIS DOCTORAL**

(Doctoral Thesis Supervisor's report to dissertation authorization)

(En el caso de existir más de un director de la tesis doctoral, deberá presentarse un informe de cada uno de los co-directores)

(In case of more than one Thesis Supervisor, a report of each one must be submitted)

D^a Carmen Vidal Pan

(Thesis Supervisor's name and surname)

Director/a de la tesis doctoral de D. Pablo Rodríguez del Río
(PhD Candidate's name and surname)

informa favorablemente la solicitud de autorización de defensa de la tesis doctoral con el Título *(Title of the PhD Dissertation)*: “Descripción de la metodología y los resultados obtenidos en un estudio prospectivo europeo sobre seguridad de la inmunoterapia en la práctica clínica habitual”

presentada por dicho/a doctorando/a.

(favorably reports on the application for dissertation authorization submitted for the PhD Candidate)

Programa de Doctorado (Doctoral program): Programa de doctorado del RD 99/2011

La tesis está sometida a procesos de confidencialidad: SÍ ☐ NO ☒

(Thesis is under confidentiality procedures: Yes / No)

La tesis se presenta como compendio de publicaciones: SÍ ☒ NO ☐

(Thesis is submitted as a compendium of publications: Yes / No)

**INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS PARA LA AUTORIZACIÓN DE
DEFENSA DE TESIS DOCTORAL**

(Doctoral Thesis Supervisor's report to dissertation authorization)

(En el caso de existir más de un director de la tesis doctoral, deberá presentarse un informe de cada uno de los co-directores)

(In case of more than one Thesis Supervisor, a report of each one must be submitted)

D^a María Dolores Ibáñez Sandín

(Thesis Supervisor's name and surname)

Director/a de la tesis doctoral de D. **Pablo Rodríguez del Río**
(PhD Candidate's name and surname)

informa favorablemente la solicitud de autorización de defensa de la tesis doctoral con el Título *(Title of the PhD Dissertation)*: “Descripción de la metodología y los resultados obtenidos en un estudio prospectivo europeo sobre seguridad de la inmunoterapia en la práctica clínica habitual”

presentada por dicho/a doctorando/a.

(favorably reports on the application for dissertation authorization submitted for the PhD Candidate)

Programa de Doctorado (Doctoral program): Programa de doctorado del RD 99/2011

La tesis está sometida a procesos de confidencialidad: SÍ ☐ NO ☒

(Thesis is under confidentiality procedures: Yes / No)

La tesis se presenta como compendio de publicaciones: SÍ ☒ NO ☐

(Thesis is submitted as a compendium of publications: Yes / No)

Agradecimientos:

A *Jaime*, ahora en el lado oscuro, pero siempre mi hermano de alergia...este mundillo no sería igual sin haberte conocido.

A *Teresa*, por todo su cariño y su punto de vista de la vida desenfadado.

A *Montse*, por enseñarme a exigirme siempre lo mejor e inculcarme la investigación.

A los chicos de Inmuno, *Carlos, Carlos y Bárbara*, por mostrarme lo dura que es la investigación básica y por pasar unos momentos inolvidables en el labo.

A *Moises*, mi amigo y crucial mentor en mi desarrollo profesional, auténtico punto de inflexión en mi carrera.

A *Paloma*, por apostar y confiar en mí desde el principio y darme la libertad necesaria para poder desarrollarme.

A *Carmelo y Silvia*, mis compañeros, mi apoyo y siempre mi primera línea de contraste y referencia para cualquier proyecto.

A “mis” enfermeras y auxiliares, *Catalina, Inma, Ascen, Feli, Mari Sol, Esperanza, Carmen y María Jesús* por vuestra buena voluntad y experto quehacer tanto en la rutina del día a día como en los más complejos ensayos clínicos.

A este estudio por facilitarme conocer a las personas y profesionales que tanto me han aportado.

A todos los participantes en EASSI, pacientes y médicos, que con su esfuerzo altruista son parte indispensable de este proyecto.

A *Pedro*, por su expertísima realización del análisis estadístico, y por su disponibilidad y buen talante para la ayuda en cualquier horario.

A *Pilar*, por su “bossy-style” y por su clarividencia para encontrar las soluciones oportunas a las situaciones más complicadas.

A *Carmen*, por su energía inagotable, entusiasmo y por su incondicional apoyo.

A mi *hermano*, mi mejor amigo, lo daría todo por ti.

A mis *padres*, a quienes les debo todo, que han guiado mi camino desde pequeño y me han convertido en la persona que soy.

A *Lucía*, y a *Lola*, *Jara* y *Rocío*, mi mayor responsabilidad y mayor amor, por darme parte de su tiempo para que pueda terminar este proyecto y seguir disfrutando de ellas cada minuto.

En recuerdo de mi abuela *Carmen* y mi tía *Mari Asun*, fallecidas demasiado pronto.

Índice de contenidos

1 Definición de la alergia	1
2 Mecanismos de la alergia	3
3 Definición y Prevalencia de la rinitis y asma alérgicas	7
4 Tratamiento convencional de la rinitis y asma: Las guías	11
5 La inmunoterapia: Introducción	15
6 Mecanismo de acción de la Inmunoterapia Específica	17
7 Eficacia de la inmunoterapia específica	21
8 Debilidades de la inmunoterapia	29
9 Seguridad en la Inmunoterapia Específica	31
10 Justificación del proyecto EASSI	43
11 Objetivos, metodología e hipótesis	45
12 Artículos publicados	49
12.1 An EAACI “European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI)”: the methodology	51
12.2 European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a Real-Life Clinical Assessment.	73
12.3 The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a pediatric assessment.	97
13 Discusión conjunta del proyecto	127
14 Conclusiones	137
15 Glosario de abreviaciones	139
16 Referencias	141

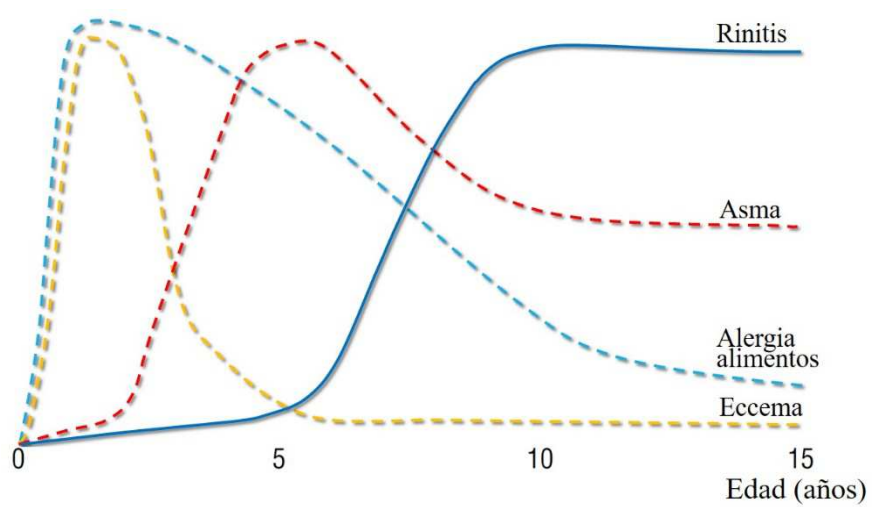
1

Definición de la alergia

La definición actual del término alergia se elaboró en 1906 por von Pirquet (Von Pirquet C, 1906), definiéndola como la respuesta inmunológica dañina del huésped ante estímulos que en condiciones normales deberían producir una respuesta de tolerancia. La alergia implica una reacción (habitualmente mediada por IgE) contra distintas fuentes proteicas (alérgenos) que contactan con el cuerpo humano por cualquier vía. Con independencia de la ruta de acceso, donde podría provocar síntomas locales, la alergia se caracteriza por no limitarse al órgano de entrada y producir reacciones sistémicas, incluso anafilaxia, y llegar a provocar la muerte en los casos más extremos (Muraro y cols., 2014).

Si bien la alergia puede aparecer en cualquier momento de la vida, existe cierta preferencia para determinadas manifestaciones a presentarse en edades tempranas. Así, por ejemplo, la alergia alimentaria predomina en individuos jóvenes (desde la lactancia hasta finalizar la adolescencia) y la alergia respiratoria es más común a partir de los 5 años. En muchas ocasiones, la aparición de estas enfermedades en el mismo sujeto es secuencial y con una marcada tendencia al agravamiento, denominándose a este fenómeno la “marcha atópica” (figura 1) (Barnetson and Rogers, 2002).

La alergia engloba un grupo de patologías que producen un detrimento de la calidad de vida del paciente (Meltzer y cols., 2009) y familiares (Lefevre y cols., 2011), así como un empeoramiento en el rendimiento escolar (Walker y cols., 2007) y laboral (Gupta y cols., 2004). Además, debido a su alta prevalencia, tiene repercusiones negativas en términos socioeconómicos a nivel global (Reed y cols., 2004).

Figura 1. Marcha atópica

Se aprecia cómo tanto la aparición del Eccema atópico como la alergia a alimentos aparecen de manera muy precoz, mientras que las enfermedades alérgicas respiratorias en una fase más tardía.

2 Mecanismos de la alergia

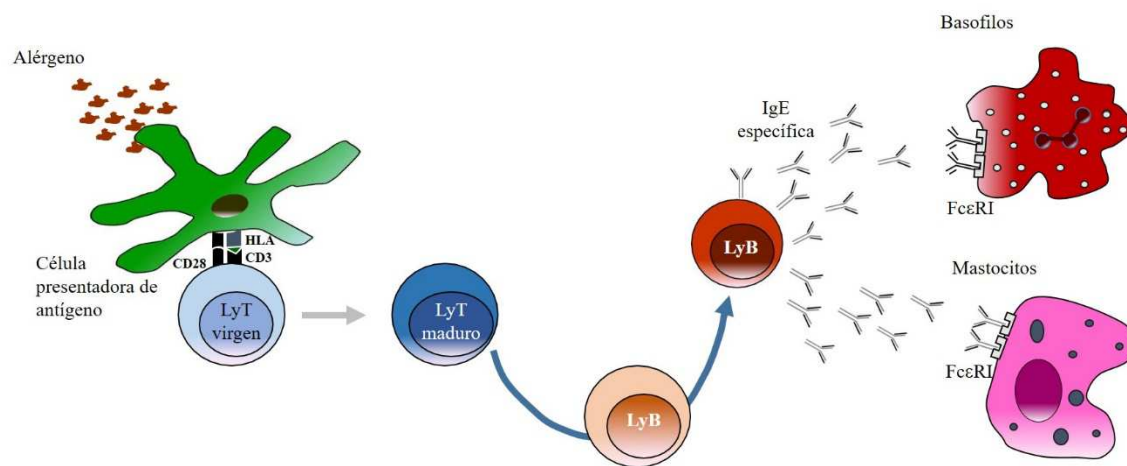
La alergia pertenece al grupo de las llamadas enfermedades complejas en las que no hay un solo factor que determine su aparición. Se reconocen, factores dependientes del individuo determinados por su genoma, sobre los que intervienen un grupo de factores externos o ambientales que, en última instancia, modularán la capacidad de desarrollar o no alergia. Se han identificado diversos factores externos propios del entorno del paciente: la presencia de infecciones/carga microbiana, polución o el estilo de vida, entre otros. Además del tipo de exposición, el momento de la misma es muy relevante, dado que exposiciones precoces a dosis altas predisponen a tolerancia y dosis bajas ocasionales, a lo largo de la vida del individuo, predisponen a la aparición de la alergia. Finalmente, también influyen las propiedades físico-químicas del alérgeno, que le confieren un mayor o menor grado de capacidad alérgica (Chang, 2014).

El paso de un sujeto no alérgico a la condición de serlo, viene definido por una serie de cambios en la esfera inmunológica:

1.- Primera fase, SENSIBILIZACIÓN: Se conoce por sensibilización al proceso mediante el cual el paciente es capaz de reconocer a un agente, alérgeno, desarrollando una respuesta anómala frente a él y, por tanto, pasa a estar predispuesto a la presentación de manifestaciones clínicas en los siguientes contactos con el mismo alérgeno u otros con él relacionados. Este proceso, que puede durar días, meses o años, se inicia en algún momento cuando el sujeto entra en contacto con el alérgeno, y puede suceder tanto en los primeros contactos como en posteriores. El alérgeno, tras atravesar la barrera epitelial o endotelial, que según las últimas teorías en asma (Xiao y cols., 2011), rinosinusitis (Soyka y cols., 2012) y dermatitis atópica (De Benedetto y cols., 2011) se trataría de una barrera dañada, es procesado por la célula presentadora de antígeno (CPA). La CPA se encargará de presentar el alérgeno a los linfocitos T vírgenes que, en presencia de un determinado perfil de citocinas, se diferenciarán a linfocitos predominantemente de tipo 2. Estos linfocitos tipo 2 favorecerán la

perpetuación de la sensibilización mediante la producción de una serie de interleucinas (IL4, IL5 e IL13 las más importantes) que interactúan, a su vez, con linfocitos B en los que se induce un cambio en la producción de inmunoglobulinas hacia el isotipo \square y hacia la producción de IgE específica contra el alérgeno. La IgE secretada por los linfocitos B memoria permanecerá, por un lado, libre circulante en el organismo y, por otro, fijada a la superficie de células efectoras a través de sus receptores. Los receptores de alta afinidad, Fc ϵ RI, localizados en mastocitos y basófilos permiten el anclaje de la IgE que permanecerá silente hasta posteriores contactos con el alérgeno (Figura 2a) (Larché y cols., 2006).

Figura 2a. Mecanismo de sensibilización

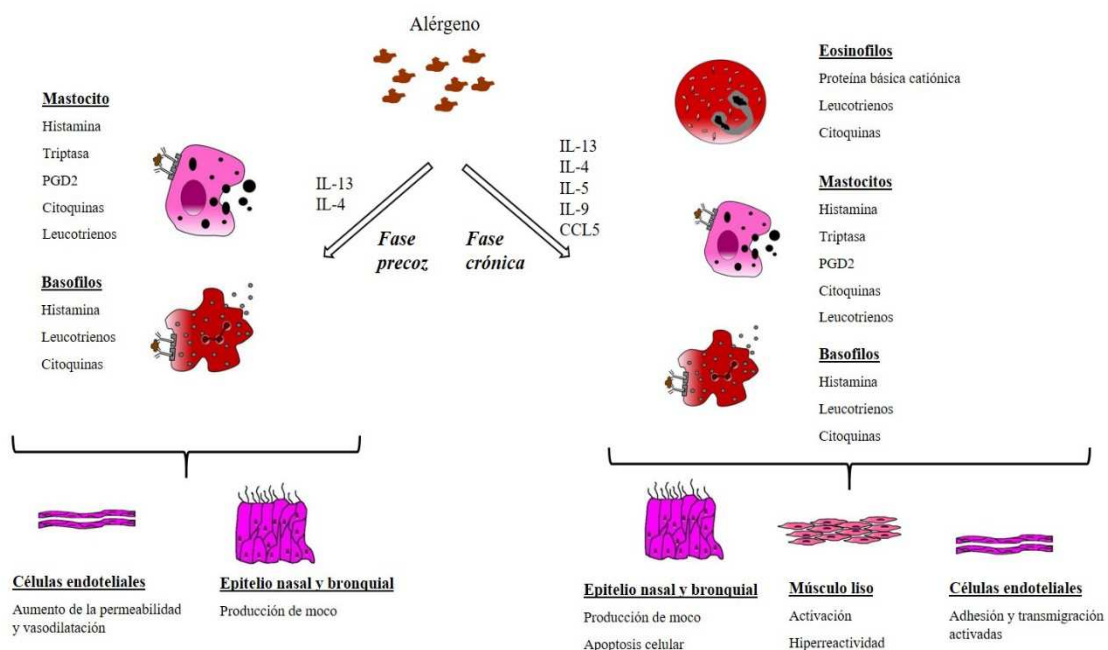


Mecanismo de sensibilización por el que el alérgeno entra en contacto con una célula presentadora de antígeno, activa a linfocitos T vírgenes y éstos a su vez a linfocitos B con la subsiguiente producción de IgE específica. En esta primera fase, la IgE quedará fijada a las membranas de basófilos y mastocitos, preparada para producir la cascada de la inflamación, iniciada por la degranulación de sus contenidos.

2.- Segunda fase, REACCIÓN ALÉRGICA: Una vez que el sujeto está sensibilizado y cuenta con IgE específica frente al alérgeno problema, un nuevo contacto alérgeno-individuo provoca su captación por las moléculas de IgE fijadas a la superficie de basófilos y mastocitos que activan la respuesta alérgica. Mastocitos y basófilos son dos tipos celulares que contienen en su interior una serie de sustancias, conocidas como “mediadores” que serán los responsables de la inducción de la respuesta alérgica. Estos mediadores (histamina, leucotrienos, prostaglandinas eICAMs entre otros) son responsables de los primeros síntomas de las reacciones alérgicas (según el órgano afectado, síntomas clásicos respiratorios de rinoconjuntivitis y/o asma, o bien sistémicos en las reacciones alimentarias, farmacológicas o por veneno de himenóptero). Además, los mediadores favorecen el reclutamiento de otras células proinflamatorias, aumentan la permeabilidad del endotelio vascular, y fomentan la hipercontractilidad del músculo liso. Por último, la propia reacción alérgica es capaz de potenciar la producción de más cantidad de IgE (Till y cols., 2004).

A las 4-6 horas de los primeros síntomas se desencadena una respuesta tardía, mediada principalmente por los eosinófilos reclutados en la zona de la reacción mediante las citoquinas liberadas (IL-5 principalmente), que es la responsable de los daños crónicos (figura 2b).

Figura 2b. Mecanismo de respuesta alérgica



La respuesta alérgica se desencadena cuando el sujeto sensibilizado entra en contacto de nuevo con el alérgeno. Se produce una primera fase precoz que es patente clínicamente a los pocos minutos tras el contacto que se caracteriza por la liberación del material de mastocitos y basófilos y su efecto inmediato sobre células endoteliales y epitelio de revestimiento respiratorio. En fases tardías, además de basófilos y mastocitos, el reclutamiento de eosinófilos y la actuación sobre más dianas son los responsables de los cambios a largo plazo.

Esta situación de dicotomía entre una respuesta tolerogénica o proinflamatoria se ha explicado clásicamente como un desequilibrio entre dos poblaciones celulares predominantes: por un lado la protolerogénica, linfocitos de tipo 1 (LyTh1) y por otro lado proinflamatoria a través de los linfocitos de tipo 2 (LyTh2). Sin embargo, en los últimos años se ha descubierto que esta explicación no representa la compleja realidad y que existen otras células que juegan un papel muy relevante en este complicado balance. De esta manera, se encuentran los Linfocitos Th17, cuyo papel no está totalmente claro aunque se les supone un papel potenciador de la respuesta inflamatoria, teniendo en cuenta que secretan IL-17, responsable de inducir la producción de mediadores proinflamatorios (TNF- α , IL-1 β , IL-6 y las quimiocinas CXCL1, 2 y 8) (Schmidt-Weber y cols., 2007). A este engranaje se unen las células linfoides innatas que, con un perfil productor de citocinas de tipo 2 (IL-5, IL-9 e IL-13), amplifican y propagan la respuesta inflamatoria alérgica (Walker y cols., 2007). Finalmente, en todo el proceso alérgico intervienen células con un papel regulador, tanto T como B (Breg y Treg), cuya función es modular la respuesta y facilitar la tolerancia mediante la producción de IL10 y TGF- β , suprimir de la producción de IgE e inducir de la producción de IgG4. Los anticuerpos IgG4 específicos se unirían a las fracciones libres de IgE en las membranas de basófilos y mastocitos para bloquear la futura unión antígeno-anticuerpo (Ozdemir y cols., 2016) en contactos posteriores.

3

Definición y Prevalencia de la rinitis y asma alérgicas

La alergia puede afectar a distintos órganos e implicar distintas patologías. Las enfermedades alérgicas están experimentando un aumento de su prevalencia a nivel mundial que se ha llegado a calificar de “Epidemia” (Prescott y Allen, 2011). En lo referente a esta tesis, nos centraremos en la patología respiratoria debida a mecanismo alérgico, dado que es la principal indicación de la Inmunoterapia específica (ITE).

La *rinitis alérgica* se define como una patología sintomática de la nariz inducida tras la exposición al alérgeno y mediada por la IgE, que produce una inflamación de la mucosa de revestimiento nasal. Según su duración se puede clasificar en intermitente (<4 días a la semana o < de 4 semanas seguidas) o persistente (>4 días a la semana y durante más de 4 semanas). Según su intensidad, hablamos de rinitis leve cuando cursa con síntomas que no son molestos y no cumple ninguno de los siguientes criterios: interferir el sueño, perjudicar las actividades diarias o de ocio y el trabajo/escuela. La rinitis se cataloga de moderada/grave si los síntomas son molestos y presenta uno o más de los criterios ya enumerados (Bousquet y cols., 2008).

La rinitis alérgica es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de nuestra era, considerándose un problema global (Bousquet y Demoly, 2006) que afecta aproximadamente al 23% de la población de los países occidentales (Bauchau y Durham, 2004) y alrededor del 10% al 25% de la población mundial (Salib y cols., 2008). Además, esta patología está infradiagnosticada, ya que alrededor del 50% de los pacientes no han sido valorados, pudiendo un 80% de éstos beneficiarse de un tratamiento específico (Bauchau y Durham, 2004).

La prevalencia de la rinitis no es solo alta, sino que además está en aumento. Según los datos obtenidos en el “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) (Strachan y cols., 1997), la prevalencia de rinoconjuntivitis en niños de 6-7 años y de 13-14 años alcanzaba del 0,8% al 14,9% y del 1,4% al 39,7%, respectivamente. Los datos para España se obtuvieron en 8 centros de distintas

ciudades, e indicaron la afectación del 7% de los niños en su conjunto. Este mismo estudio se repitió en una media de 7 años después en los mismos centros y se apreció una tendencia al aumento de la prevalencia (Asher y cols., 2006).

La carga sociosanitaria de la rinitis alérgica se ve agravada por el hecho de que suele asociar determinadas comorbilidades (Bousquet y cols., 2008). Según un estudio realizado sobre 1271 niños alérgicos españoles, el 72% y el 83% de los niños con rinitis alérgica intermitente o persistente, respectivamente, padecen alguna comorbilidad. El asma fue la más frecuente, afectando al 44% y 57% de los sujetos con rinitis intermitente y persistente (Ibáñez y cols., 2013), respectivamente.

La asociación entre rinitis y asma está admitida desde hace tiempo (Bousquet y cols., 2001) y sigue estando reconocida por las principales guías de asma y rinitis (Bousquet y cols., 2008; “Gemasma,” “Global Initiative for Asthma,”) hasta el punto de considerar ambos órganos, nariz y pulmones, como una vía respiratoria única y común. Los pacientes con rinitis tienen más riesgo de tener asma, especialmente los niños (Bousquet y cols., 2001), y se estima que más del 20% de los pacientes con rinitis alérgica presentarán asma en la edad adulta. En el “European Community Respiratory Health Survey”, en el que se incluyeron más de 6000 pacientes, se puso de manifiesto que el mayor riesgo de padecer asma lo presentaban los sujetos con rinitis y sensibilización a varios aeroalérgenos, reforzando el vínculo entre rinitis, asma y alergia (Shaaban y cols., 2008).

Según la última guía de consenso española (GEMA 4.1), el asma se define como una *“Enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”*. Al igual que en la rinitis alérgica, el asma alérgico es aquel que se debe a la inflamación mediada por IgE contra alérgenos ambientales. Desde un punto de vista clínico, el asma se puede clasificar por su gravedad o por su grado de control (GINA, GEMA4.1). Según la gravedad, en adultos, el asma se puede clasificar como intermitente (leve) y persistente (leve, moderado o grave), en función de la afectación de distintos parámetros como son los síntomas diurnos y nocturnos, el empleo de medicación de rescate, la limitación de la actividad, la función pulmonar y la frecuencia

de las exacerbaciones. El asma del adulto puede, además, considerarse bien, parcial o mal controlado, lo que tiene importantes repercusiones sobre la actitud terapéutica y el pronóstico. El asma infantil se clasifica en episódica ocasional, episódica frecuente, persistente moderada y persistente grave, con diferencias significativas respecto a los adultos en los ítems que se consideran para hacer dicha clasificación: número de episodios, presencia de síntomas intercrisis, existencia de sibilancias y de síntomas nocturnos, empleo de la medicación de alivio y los parámetros de función pulmonar. A la hora de cuantificar el control, se consideran 4 niveles: completo, bueno, parcial y malo (“Gemasma”).

La estimación exacta de la prevalencia del asma es compleja, ya que en ocasiones llegar a un diagnóstico correcto de asma no es sencillo. Si nos fijamos en los grandes estudios poblacionales internacionales, encontramos grandes variaciones geográficas. En el ya mencionado estudio ISAAC, fijándose en los datos más actuales (Fase III) (Asher y cols., 2006), el asma en el grupo de 6-7 años variaba entre el 2.8% de Indonesia y el 37.6% de Costa Rica, mientras que para los adolescentes de 13 a 14 años ronda entre el 3.4% de Albania y el 31.2% de la Isla de Man. Para los mismos grupos etarios en España, el porcentaje de afectados es del 12.9% y 9.8% respectivamente.

A pesar del incremento generalizado observado en la prevalencia de la rinitis y asma, parece que en aquellos lugares donde la prevalencia de dicha enfermedad es alta, los valores se han estabilizado tras alcanzar una meseta. Esta tendencia puede apreciarse en las cifras de asma en algunas áreas del estudio ISAAC (Asher y cols., 2006) y en las cohortes infantiles Suizas estudiadas transversalmente (estudio SCARPOL) donde desde 1990 a 2000, el asma y la rinitis alérgica se estabilizaron en el 8% y 34% de los sujetos estudiados, respectivamente (Braun-Fahrlander y cols., 2004; Grize y cols., 2006).

4 Tratamiento convencional de la rinitis y asma: Las guías

El tratamiento sintomático de la rinitis y asma tiene como fin último reducir la inflamación, responsable tanto de los cambios fisiopatológicos como de los síntomas, pudiéndose optar por realizar un tratamiento sintomático y en los casos en los que sea posible, etiológico. Para poder abordar las distintas opciones en ambas patologías, estudiaremos lo que se propone en las guías de consenso. Este tipo de guías tienen en común el enfoque dinámico del tratamiento, no aportando únicamente la evidencia sobre cada uno de los tratamientos, sino en qué situaciones clínicas y de gravedad de la enfermedad es adecuado emplear cada una de dichas opciones.

Rinitis

El referente internacional para el tratamiento de la rinitis alérgica es la guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), última revisión realizada en 2012 (Bousquet y cols., 2012), última versión extendida editada en 2008 (Bousquet y cols., 2008). Según esta guía y teniendo en cuenta los grados de afectación del paciente, podemos diferenciar:

Rinitis intermitente leve: se sugiere usar de manera indistinta antihistamínicos orales o nasales y como segundas alternativas, sumatorias a la primera en caso de mala respuesta, el uso de descongestionantes o de antileucotrienos

Rinitis intermitente moderada o grave y persistente leve: similar a la rinitis intermitente, pero añadiendo como alternativa el empleo de corticoides nasales y en el caso de las rinitis persistentes, debiéndose realizar una valoración de la respuesta en 2-4 semanas.

Rinitis persistente moderada-grave: Iniciar el tratamiento por corticoide intranasal, y como segunda opción antihistamínico oral o antileucotrienos. Si en la revisión a las 2-4 semanas se aprecia mejoría, reducir la medicación y mantener durante un mes más. En caso de empeoramiento tras revisar diagnóstico, adherencia al

tratamiento y otras causas de fallo, se debe optar por añadir o incrementar el corticoide nasal, adicionar bromuro de ipratropio en caso de rinorrea o bien sumar descongestionantes o corticoides orales en caso de predominio del bloqueo nasal.

En cualquiera de los niveles de intensidad, en caso de presentar conjuntivitis asociada, se debe considerar la posibilidad de añadir antihistamínico oral, o bien, medicación tópica ocular (antihistamínico, cromonas o suero salino).

El papel que esta guía asigna a la ITE en la rinitis alérgica es muy relevante, recomendando la valoración de su empleo en los casos de rinitis intermitente grave y en todos aquellos casos con rinitis persistente.

Asma

Una de las guías sobre el asma de mayor impacto a nivel internacional es la guía GINA (Global Initiative for Asthma) (“Global Initiative for Asthma”), aunque también es importante mencionar la actualizada guía GEMA4.1, como una iniciativa de ámbito nacional bien referenciada sobre el tratamiento del asma (“Gemasma”). En ambas se hace énfasis en el concepto de “control” (Taylor y cols., 2008) de la enfermedad, relacionando la ausencia de manifestaciones clínicas con un tratamiento acertado.

En ambas guías el asma se estratifica en distintos grados según su intensidad, en la GINA en 5 escalones, y en la GEMA en 6. Se describirán en detalle el empleo de las distintas opciones terapéuticas expuestas en la guía GEMA, para después comentar el papel que ambas guías dejan a la ITE en el manejo global del paciente asmático.

Como se ha indicado, la guía GEMA4.1 estratifica el asma del adulto en 6 escalones de gravedad. En cualquiera de los escalones, los broncodilatadores de acción corta (SABA) están recomendados como rescate. Alternativamente, desde el escalón 3 hasta el 6, se podría emplear la combinación de glucocorticoides inhalados (GCI) y formoterol como rescate, además de como terapia de mantenimiento. En el *escalón 1*, SABA de rescate es el tratamiento de elección. En el *escalón 2* se emplearían los GCI como primera opción y como segunda los antileucotrienos. En el *escalón 3* las combinaciones de GCI+broncodilatadores de acción prolongada (LABA) y como alternativas los GCI a dosis medias o la combinación de GCI a dosis baja con antileucotrienos. En el *escalón 4*

los GCI a dosis media en combinación con LABA y como alternativa GCI a dosis media con antileucotrienos. Los *escalones 5 y 6* son los que representan una mayor gravedad; en ambos están indicadas las combinaciones de GCI a dosis altas con LABAs y en el 6, la adición de tiotropio, antileucotrienos o teofilina según el perfil específico del paciente. Como alternativas/adyuvantes a este tratamiento en este escalón se indica el Omalizumab, la azitromicina, la termoplastia o los corticoides sistémicos dependiendo de cada situación específica.

Las diferencias más significativas con el tratamiento de los niños son que en menores de 3 años las asociaciones de GCI con LABAs solo están indicadas a partir del escalón 5 y fuera de ficha técnica. En los mayores de 3 años las dosis de corticoide se deben adecuar a la edad, pero el tratamiento es similar al de los adultos.

El tratamiento según GINA es aproximado al expuesto en la GEMA, aunque distribuido a lo largo de los 5 escalones de gravedad de enfermedad. En ambas guías, se establece la alergia como un factor relevante del asma y la sensibilización a aeroalérgenos como un factor de riesgo para padecer asma. En consonancia con esto, en la guía GEMA, la inmunoterapia con aeroalérgenos se incorpora al tratamiento del asma y está indicada en los pacientes candidatos que tengan un nivel de gravedad del 2 al 4, ambos inclusive, tanto para adultos como para niños mayores de 3 años. No se recomienda el uso de la ITE en sujetos en los escalones 5 y 6 por considerar que es poco probable que modifique el curso de la enfermedad (cronificación y falta de evidencia de la ITE en pacientes con asma grave), además de ser éstos los sujetos que más riesgo pueden presentar ante el propio tratamiento, dado que el asma se ha identificado como uno de los factores de riesgo más relevantes a padecer reacciones adversas por inmunoterapia. En una posición muy dispar a la descrita en la guía GEMA, en la GINA, la inmunoterapia ocupa un papel muy poco relevante a la hora de tratar el asma, argumentando que la eficacia de la ITE en asma es limitada, puede producir reacciones adversas y además es costosa.

5 La inmunoterapia: Introducción

Se considera que el nacimiento de la inmunoterapia específica se produjo con la publicación en 1911 (Noon L y Cantab BC:, 1911) del primer ensayo con humanos que presentaban rinitis alérgica por gramíneas y en los que se inoculó un extracto de gramíneas. La inmunoterapia específica, tal y como la conocemos actualmente, está definida clásicamente como “la administración lenta de dosis crecientes del alérgeno específico relevante para el tratamiento de las enfermedades mediadas por IgE, hasta que se alcanza una dosis de mantenimiento o el paciente se encuentra libre de síntomas” (Ring y Gutermuth, 2011). La inmunoterapia tiene como peculiaridad su doble vertiente terapéutica, reduciendo los síntomas alérgicos e induciendo cambios inmunológicos hacia la tolerancia, que serán los responsables de su efecto a largo plazo tras la suspensión del tratamiento.

Las dos grandes indicaciones de la inmunoterapia específica han sido siempre la alergia a aeroalérgenos y la alergia a venenos de himenópteros (Hunt y cols., 1978). En esta última modalidad, es una terapia cuya eficacia es indiscutible desde hace décadas (Müller U, 1993) y que induce la curación en los sujetos alérgicos al veneno de dichos insectos, haciendo que pasen de un estado de riesgo vital por las anafilaxias que pueden padecer a otro de tolerancia.

Desde su desarrollo, la ruta empleada para la administración de la inmunoterapia ha sido la subcutánea; sin embargo, en los años 80 se abrió el camino de la ruta sublingual con el propósito de facilitar su administración y reducir los efectos adversos. Desde entonces, y especialmente en las últimas dos décadas, se están investigando nuevas rutas de administración, como la intralinfática (Hylander y cols., 2013; Senti y cols., 2008), la epidérmica (Senti y cols., 2009), o la intraepidérmica (Slovick y cols., 2013), con el fin de optimizar la respuesta al tratamiento.

Además del desarrollo de nuevas rutas, también se está produciendo una expansión de las indicaciones. En la alergia a alimentos la SCIT demostró su eficacia para tratar la

alergia a cacahuete en dos ensayos realizados en los años 90 (Nelson y cols., 1997; Oppenheimer y cols., 1992) a costa de unos niveles de seguridad muy pobres, lo que llevó al abandono de esta ruta. Sin embargo, y gracias a los avances en el desarrollo de moléculas recombinantes con menor capacidad de estimular la IgE, está en desarrollo actualmente y con ensayos en Fase II, un proyecto para tratar la alergia a pescado mediante la inyección subcutánea de una molécula recombinante de la parvalbúmina de la carpa (Zuidmeer-Jongejan y cols., 2012).

Por otro lado, dada la buena tolerancia experimentada con la ruta sublingual en aeroalérgenos, la mayoría de la investigación en el tratamiento de la alergia a alimentos se realiza empleando tanto la ruta oral como la sublingual. La inmunoterapia sublingual se propuso por primera vez en un caso publicado en 2003 (Mempel y cols., 2003), y desde entonces se han producido avances muy significativos con esta ruta en el tratamiento de la alergia a melocotón (Fernández-Rivas y cols., 2009) y cacahuete (Kim y cols., 2011; Wood, 2016) principalmente. La alergia al látex también se intentó tratar mediante la ruta subcutánea, identificándose un problema relevante en la tolerancia que impulsó a una reducción de la concentración de los extractos, lo que redundó en una disminución también de su eficacia (Tabar y cols., 2006). Con el fin de optimizar la seguridad, se realizaron nuevos estudios por vía sublingual que fueron más seguros y eficaces (Bernardini y cols., 2006; Netti y cols., 2007). Por último, el eccema atópico, especialmente en los pacientes sensibilizados a ácaros, es también una patología candidata a ser tratada mediante ITE. Sin embargo, un reciente metaanálisis (Tam y cols., 2016) ha determinado que el nivel de evidencia es insuficiente para recomendar su uso extendido y que, aunque hay indicios de su eficacia, ésta debe ser mejor estudiada.

6 Mecanismo de acción de la inmunoterapia específica

Aunque existen estudios en los que se emplea la inmunoterapia con aeroalérgenos como medida de prevención primaria (Zolkipli y cols., 2015), su empleo más habitual tanto en ensayos clínicos como en vida real es de prevención secundaria. La inmunoterapia actúa a diversos niveles sobre un huésped en el que ya está instaurada una respuesta de tipo 2 contra el alérgeno específico, siendo su objetivo modificar la respuesta del paciente hacia la tolerancia de larga duración (Ozdemir y cols., 2011).

Se ha demostrado que la ITE induce los siguientes cambios:

1.- Influencia sobre la población de linfocitos:

Los linfocitos reguladores (Treg y Breg) (van de Veen y cols., 2013) son claves en la inducción de la tolerancia celular y generación de mediadores. Se distinguen dos poblaciones de linfocitos T reguladores: los Treg propiamente dichos, procedentes del timo, y los Tr1 o inducibles en la periferia y estimulados por dosis altas de alérgeno. La ITE induce la producción a nivel periférico (predominantemente en el MALT) de linfocitos TregCD4+CD25+ (Tr1) mediante la activación del factor de transcripción Fox p3 (Böhm y cols., 2015). La aparición de los linfocitos reguladores a nivel periférico es crucial en el desarrollo de la respuesta tolerogénica, y suele asociarse a una depleción de los linfocitos de tipo 2.

Mediante la secreción de IL-10, la citocina principal producida por los linfocitos reguladores, se induce el cambio de perfil de secreción de inmunoglobulinas en los linfocitos B, inhibiendo la producción de IgE y estimulando la producción de IgG, predominantemente del subtipo IgG4 (Mauri y Bosma, 2012).

La producción del TGF- β por parte de los linfocitos reguladores también juega un papel primordial, inhibiendo la maduración de CPAs, suprimiendo la presentación del antígeno y la producción de IgE específica (Akdis y Akdis, 2015).

2.- Influencia sobre la población de células efectoras:

Las células efectoras de la respuesta alérgica son los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos. Se ha objetivado una disminución precoz de los basófilos dotados del receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) en las primeras fases de la inmunoterapia (Novak y cols., 2012). En fases intermedias y tardías se va produciendo una supresión de eosinófilos, basófilos y mastocitos así como de su activación, mediada principalmente por la IL-10, tanto a nivel local en órganos diana como a nivel sistémico.

3.- Influencia sobre la producción de anticuerpos:

Durante la inmunoterapia con dosis altas es característico el incremento precoz de la IgE específica, seguido de un descenso significativo en las fases más tardías. A su vez, tiene lugar un rápido incremento en las primeras semanas de la IgG1 (Shamji y cols., 2012) y un aumento intermedio (4-6 meses) de la IgG4 específica, que seguirá incrementando para acusar, tras 3 o 4 años, una disminución en sus niveles, probablemente debida a la selección clonal (Larché y cols., 2006) de las poblaciones más específicas.

Este cambio en la subclase de producción de anticuerpos implica una disminución de los efectos dependientes de la IgE específica, además del beneficio inducido por el aumento de los anticuerpos IgG. La IgG4 específica induce una inhibición de la presentación del antígeno facilitada por la IgE, un bloqueo de la unión de la IgE al receptor Fcε RI en las membranas de basófilos y mastocitos, y una internalización de la IgE sin activación mastocitaria (Vidal Pan C y cols., 2015.).

Peculiaridades de SLIT

La mucosa oral es el órgano de procesamiento de innumerables alérgenos que son tolerados de manera natural, por esto, la mucosa oral ofrece una serie de peculiaridades inmunológicas que la convierten en una ruta muy interesante de administración de inmunoterapia. En ausencia de factores inflamatorios, la mucosa oral tiende a desarrollar de forma innata una respuesta de tipo 1 y reguladora (Moingeon y cols., 2006).

Se ha objetivado un predominio de células presentadoras de antígeno (células dendríticas) respecto a mastocitos (Allam y cols., 2008) que es crítico a la hora de

entender la respuesta protolerogénica natural en esta ruta. Por un lado, las células dendríticas favorecen el procesamiento del alérgeno a nivel tanto sistémico (como se ha explicado previamente) como local, en los ganglios linfáticos locales (anillo de Waldeyer (Palomares y cols., 2014)), con la inducción de IgG1, IgG4 e IgA local específica con capacidad de bloqueo de IgE (Allam y cols., 2008; Jay y Nadeau, 2014; Scadding y cols., 2010). En la SLIT se confirma el descenso de la IgE y el aumento de la IgG4, pero está menos constatado que en la SCIT (Akdis y Akdis, 2014). Por otro lado, la menor presencia de mastocitos, hace que esta ruta induzca una menor respuesta inflamatoria a la administración de la propia vacuna, lo que redundará en su reconocido mejor perfil de seguridad (Nelson, 2016).

Sin embargo, y a pesar de estas ventajas reales inmunológicas, la ruta sublingual no se ha demostrado más eficaz que la subcutánea a la hora de controlar los síntomas de los pacientes.

Biomarcadores:

El estudio de los mecanismos tiene dos justificaciones principales: la primera, el conocer un tratamiento que es único en alergia y que ofrece la posibilidad de modificar la marcha de la enfermedad atópica; la segunda, identificar un parámetro biológico que nos permita distinguir un sujeto en tratamiento con buena respuesta clínica de aquel que es refractario.

A pesar de que la ITE tiene más de 100 años, todavía no se han identificado biomarcadores que se asocien, de manera inequívoca, al éxito terapéutico (Shamji y cols., 2013). El motivo es que, aunque algunos parámetros se observan en términos de grandes poblaciones al obtener eficacia, a nivel individual pueden verse respuestas inmunológicas más dispares tanto en sujetos respondedores como refractarios.

7

Eficacia de la inmunoterapia específica

A pesar de las dudas ya expresadas sobre la eficacia de la inmunoterapia en enfermedades como el asma alérgica (“Global Initiative for Asthma”), varios metaanálisis y revisiones sistemáticas recientes arrojan resultados favorables que apoyan, con la mejor evidencia posible, el uso de este tratamiento. A modo de recuerdo de la metodología de los metaanálisis, el “tamaño del efecto” (SMD, standardized mean difference) de la medida evaluada puede estratificarse según su relevancia clínica aproximada. Sin que existan puntos de corte exactos, cuando la SMD es inferior a 0,4 el efecto se considera bajo, si se encuentra entre 0,4 y 0,7 moderado, y cuando el efecto de la intervención evaluada es superior a 0,7, el efecto es grande (Schunemann HJ y cols., 2008). Al interpretar los datos de los metaanálisis se debe tener en cuenta el grado de heterogeneidad de los estudios. Esta variable determina si los estudios pueden llegar a compararse o si por el contrario, las poblaciones incluidas, las intervenciones, herramientas de medida y demás variables son demasiado discrepantes como para considerar que se pueden agrupar y resumir de manera fiable con los estadísticos habituales. A mayor grado de heterogeneidad, menor fiabilidad de los resultados. De nuevo, a modo de orientación, cuando el grado de heterogeneidad (medido habitualmente con la variable Inconsistencia, I^2) se encuentra entre el 0-40% éste es bajo, del 30% al 60% leve, del 50% al 90% medio y del 75% al 100% alto (Schunemann HJ y cols., 2008).

En los últimos 10 años se ha producido un auge muy relevante en el número de estudios que se han realizado con inmunoterapia sublingual, especialmente con comprimidos, lo que ha repercutido en una reducción del número de ensayos clínicos realizados y publicados sobre inmunoterapia subcutánea. Este hecho se ve reflejado en que la evidencia que existe sobre SCIT es menos actual que la que existe sobre SLIT

Eficacia de la ITE en rinitis

Inmunoterapia subcutánea

La revisión sistemática más reciente sobre rinitis estacional* se publicó en 2013 (Dretzke y cols., 2013). Incluye todos los ensayos clínicos doble ciego aleatorizados controlados con placebo en los que se empleaba inmunoterapia subcutánea o sublingual, para todos los grupos de edad, en sujetos con rinitis alérgica estacional. Se identificaron 17 ensayos para SCIT. Se observó una mejoría en escala de síntomas (SMD: -0,65; IC95%: -0,85 a -0,45; $P < 0,00001$; I^2 57%), en empleo de medicación (SMD: -0,55; IC95%: -0,75 a -0,34; $P < 0,00001$; I^2 57%) y en la puntuación combinada de síntomas y consumo de medicación (SMD: -0,48; IC95%: -0,67 a -0,29; $P < 0,00001$; I^2 22%) a favor de la inmunoterapia subcutánea frente a placebo.

En un interesante estudio de Matricardi y cols. (Matricardi y cols., 2011), se compara de manera indirecta la potencia de efecto de SCIT para gramíneas en la primera estación de tratamiento y la farmacoterapia convencional para controlar los síntomas de rinitis estacional. Para los síntomas nasales, la SCIT obtuvo una SMD: -0,94 (IC95%: -1,45 a -0,43), similar ($p > 0,05$) al obtenido por la mometasona, SMD: -0,47 (IC95%: -0,63 a -0,32), y por encima ($p < 0,05$) de la potencia de efecto calculada para el montelukast: SMD: -0,24 (IC95%: -0,33 a -0,16). Para la variable de puntuación total de síntomas (oculares y nasales) la SCIT obtuvo una potencia de efecto similar ($p > 0,05$) a la desloratadina (SCIT, SMD de -0,86; IC95%: -1,17 a -0,55; vs desloratadina, SMD: -1,00; IC95%: -1,68 a -0,32).

Inmunoterapia sublingual

El metaanálisis más reciente (Radulovic y cols., 2010) que valora la inmunoterapia sublingual en su conjunto (todos alérgenos y todas las edades) es la actualización del metaanálisis realizado en 2003 por el mismo grupo (Wilson y cols., 2003). Se incluyeron 60 estudios, aleatorizados doble ciego controlados con placebo, realizados en pacientes de todas las edades y varios tipos de aeroalérgenos (gramíneas, árboles, ácaros, malezas y epitelio de gato). La SMD para las escalas de síntomas fue de -0,49 (IC95%: -0,64 a -0,34; $p < 0,00001$) y para el empleo de medicación de -0,32 (IC95%: -0,43 a -0,21; $p < 0,0003$); nivel de heterogeneidad alto ($I^2 = 81\%$) o moderado ($I^2 = 50\%$),

* Según ARIA, la rinitis no se clasifica como estacional o perenne, sino como intermitente o persistente. Sin embargo, muchas de las publicaciones se refieren a la rinitis alérgica por polen como rinitis alérgica estacional ("Seasonal Allergic Rhinitis") por su presencia en una estación, aunque la mayoría son persistentes. A lo largo del texto se empleará la denominación "Estacional" asumiendo esta explicación, en aras de una mayor fidelidad a los títulos originales de las publicaciones.

respectivamente. A diferencia de la revisión realizada por este grupo en 2003 y gracias a tener un mayor número de estudios, este nuevo metaanálisis de 2010 permitió el análisis por subgrupos. Se encontraron resultados significativamente mejores en la escala de síntomas para los alérgenos perennes, principalmente a expensas de los ácaros (SMD -0,97; IC95%: -1,8 a -0,3; $p=0,02$). También se observó el impacto de la dosis de alérgeno, hecho conocido y caballo de batalla del mercado actual (Calderón y cols., 2011; Zuberbier y cols., 2010), al no identificar eficacia estadísticamente significativa en la escala de síntomas para ensayos realizados con extractos con una dosis de alérgeno menor de 5µg.

En una reciente revisión (Di Bona y cols., 2015) se agrupan estudios aleatorizados controlados con placebo, con comprimidos de polen de gramíneas, para tratar pacientes con rinitis alérgica estacional valorados con escalas de síntomas muy similares. Esta selectiva inclusión de estudios facilitó la presencia de unos niveles de heterogeneidad moderados-bajos (54,2% y 21,7% para *score* de síntomas y medicación, respectivamente) aportando resultados muy fiables. Se identificó una potencia de efecto baja tanto en *score* de síntomas (SMD de -0,28; IC95%: -0,37 a -0,19; $p<0,001$) como de medicación (SMD de -0,24; IC95%: -0,31 a -0,17; $p<0,001$). Estos resultados, controvertidos por la baja potencia del efecto, han suscitado cierto debate en la comunidad de alergólogos planteándose si realmente la SMD es el mejor parámetro para ver las diferencias clínicas de un tratamiento comparado con placebo (Devillier, 2015), sugiriendo que tal vez el parámetro denominado “*relative clinical impact*” (RCI) sea más apropiado. Este estadístico proporciona la diferencia porcentual en el *score* evaluado entre el activo y el grupo placebo tras el tratamiento, y tal vez aporte de manera más tangible una traducción clínica de los datos de los metaanálisis. Empleando esta metodología y seleccionando únicamente estudios con tabletas comercializadas para tratar la rinitis estacional por gramíneas con más de 100 sujetos en cada rama de tratamiento, el mismo autor (Devillier y cols., 2014) concluye que el RCI de la tableta de 5 gramíneas es de -29,6% (-23% a -37%) y para la tableta de *Phleum* de -19,2% (-6% a -29%). Este efecto, que podría seguir considerándose bajo de manera abstracta, es similar o incluso superior a la terapia convencional, al analizar el RCI de ésta: corticoides nasales -23,5% (-7% a -54%), combinación de azelastina-fluticasona nasal -17,1% (-15% a -20%), antihistamínicos orales -15% (-3% a -26%) y del -6,5% (-3% a -10%) para el montelukast.

Eficacia de la ITE en asma

Inmunoterapia subcutánea

El último metaanálisis que evalúa la eficacia de la inmunoterapia subcutánea en asma se publicó en 2010 (Abramson y cols., 2010), en él se incluyeron 88 ensayos (42 en ácaros, 27 en polen, 10 en epitelios, 2 para *Cladosporium*, 2 para látex y 6 con múltiples alérgenos) realizados tanto en adultos como en niños. Agrupando estos estudios, y asumiendo una heterogeneidad elevada ($I^2=73\%$), la SMD para la variable de escala de síntomas fue de -0,59 (IC95%: -0,83 a -0,35; $p<0,00001$). Estratificando los estudios por alérgenos homólogos, los datos para ácaros son similares (SMD -0,48; IC95%: -0,96 a 0,00 con $p<0,00001$), pero los datos en pólenes son más favorables para el uso de la inmunoterapia frente a placebo, ya que la heterogeneidad es menor, sin ser baja ($I^2=57\%$), y la potencia del efecto ligeramente mayor pero sin que el intervalo de confianza toque la línea de efecto neutro, como si ocurre con los ácaros (SMD -0,61; IC95%: -0,87 a -0,35 con $p<0,001$).

A pesar de no procesar la información mediante las técnicas del metaanálisis, la reciente revisión realizada por Erekosima y cols. (Erekosima y cols., 2014) para valorar la eficacia de SCIT en el asma, incluyendo sujetos de cualquier edad, detectó 38 estudios. Se identificó eficacia de la SCIT para mejorar los *scores* de síntomas y de consumo de medicación (grado de evidencia alto). Los cambios en parámetros funcionales, como respuesta al test de hiperreactividad bronquial específico o inespecífico, también fueron positivos en el grupo activo, sin poder detectar variaciones consistentes en la función respiratoria.

En la revisión de Kim y cols. (Kim y cols., 2013), centrada específicamente en población infantil asmática siguiendo SCIT, se comunica una mejoría de los síntomas y del consumo de medicación, con un nivel de evidencia moderado y bajo, respectivamente.

Inmunoterapia sublingual

La eficacia de la inmunoterapia sublingual en asma ha sido recientemente evaluada en el metaanálisis de Normansell y cols. (Normansell y cols., 2015), con resultados poco esperanzadores. En esta revisión se incluyeron 52 estudios en sujetos de todas las

edades, seleccionando como variables primarias el número de exacerbaciones precisando hospitalización o asistencia en urgencias, la calidad de vida, y la presencia de efectos adversos. Para estos parámetros, solo se vieron diferencias significativas en la aparición de efectos adversos (más frecuentes en SLIT), sin poder demostrar diferencias en los parámetros de eficacia. Los propios autores achacan esta ausencia de diferencias a la poca relevancia que dichas variables tienen en los ensayos clínicos en inmunoterapia y a la falta de su comunicación. Otros autores (Cardona y cols., 2016) han señalado que, además, en los ensayos con ITE, los sujetos asmáticos incluidos suelen padecer esta patología con una intensidad leve-moderada, mientras que los parámetros seleccionados en el metaanálisis probablemente sean más sensibles en poblaciones más graves. Entre las variables secundarias se consideraron los cambios en escalas validadas de síntomas, las exacerbaciones precisando corticoides sistémicos, las dosis de corticoides inhalados requeridos por los pacientes y la respuesta a los test de provocación bronquial. Desafortunadamente en estos parámetros tampoco se hallaron diferencias, debido principalmente a la falta de datos para poder llevar a cabo un análisis consistente.

Menos actual, pero con datos más homogéneos para las variables primarias seleccionadas, se encuentra la revisión sistemática publicada por Lin y cols. (Lin y cols., 2013). Tras incluir 63 estudios, con población de todas las edades (20 estudios realizados con pacientes pediátricos), se encuentra una fuerte evidencia de la mejoría de los síntomas asmáticos con SLIT y una evidencia moderada de la reducción de empleo de medicación tras la inmunoterapia.

Otros efectos de la ITE

Además de las comparaciones indirectas con la terapia convencional durante el periodo de administración de la inmunoterapia, hay que tener en cuenta que su efecto inmunomodulador genera otros beneficios que la terapia convencional no ofrece.

Freno de la marcha atópica:

Se puede identificar la disminución de la progresión de la alergia a varios niveles. Los grandes estudios de cohortes poblacionales seguidas longitudinalmente, demuestran que el sujeto alérgico tiende a ir aumentando tanto el número de moléculas a las que es alérgico dentro de la misma fuente (Hatzler y cols., 2012) como a otras fuentes

alergénicas (Custovic y cols., 2015). Esta tendencia hacia la polisensibilización (Migueres y cols., 2014) se puede frenar mediante la inmunoterapia, tal y como se ha visto en diversas publicaciones en las que el grupo control ha experimentado un incremento en el número de sensibilizaciones, comparado con el grupo tratado activamente con inmunoterapia (Des Roches y cols., 1997; Marogna y cols., 2004; Pajno y cols., 2001; Purello-D'Ambrosio y cols., 2001). Por otro lado, existen diversos estudios en los que se han visto pruebas de que la inmunoterapia puede reducir las posibilidades de desarrollar asma en sujetos con rinitis alérgica. El estudio publicado más relevante es el denominado "Preventive Allergy Treatment" (PAT) (Jacobsen y cols., 2007) realizado prospectivamente y comparado con grupo control, sin placebo. Se observó que en niños diagnosticados de rinitis alérgica por polen de gramíneas o de abedul que habían recibido inmunoterapia subcutánea durante 3 años, la incidencia de asma fue menor que en los sujetos que no recibieron dicho tratamiento (Odds ratio, OR, de no presentar asma entre los activos comparado con los controles de 2,52, IC95%: 1,1 a 5,9; $p < 0,001$). Este efecto protector perduró incluso tras 7 años de suspensión del tratamiento (OR para no desarrollar asma 4,6, IC95%: 1,5 a 13,7; $p=0,002$). Otros estudios, de menor calidad metodológica, han encontrado indicios del mismo efecto preventivo (Marogna y cols., 2008; Novembre y cols., 2004). Sin embargo algunos estudios no han sido capaces de demostrar este efecto (La Rosa y cols., 1999). La evidencia más contundente que espera la comunidad científica para demostrar este efecto son los resultados del estudio internacional (Valovirta y cols., 2011) con comprimidos sublinguales de gramíneas cuyo objetivo primario es valorar la edad en la que se establece el asma con un riguroso criterio para el diagnóstico, y en el que se ha reclutado un total de 812 niños (5 a 12 años). A fecha de la escritura de esta tesis no se han publicado los resultados oficiales, pero en comunicaciones a congresos se ha informado del fallo en el cumplimiento de su objetivo primario (no se demostró retraso en la aparición del diagnóstico de asma en sujetos tratados con SLIT vs controles en placebo), pero sí se detectó de manera significativa una menor presencia de síntomas de asma y de consumo de medicación entre los sujetos tratados.

Persistencia del efecto:

La persistencia del efecto conseguido con la inmunoterapia se ha probado en diversos estudios. De hecho, es en este periodo sin tratamiento activo y de persistencia del efecto terapéutico donde más rentable se hace la inmunoterapia frente a la terapia convencional

(Hankin and Cox, 2014). El primer estudio con diseño aleatorizado controlado con placebo logrando demostrar este efecto fue el publicado por el grupo de Durham (Durham y cols., 1999), donde quedó patente que las escalas de síntomas y de uso de medicación permanecieron similares en un grupo de sujetos tratados durante 3 años con SCIT que en un grupo similar tratado durante 4 años en la evaluación del 4º año tras el inicio del protocolo. Posteriormente este hecho ha sido corroborado por diversos autores (Vidal y cols., 2014), llegándose a demostrar que después de 6 e incluso 12 años de la suspensión de inmunoterapia con gramíneas subcutánea (Eng y cols., 2006), los niños tratados seguían presentando menos síntomas que el grupo placebo.

8 Debilidades de la inmunoterapia

Hasta el momento, se han repasado los conocimientos existentes sobre los mecanismos, y la eficacia de la inmunoterapia. Sin embargo, este tratamiento adolece de una serie de debilidades que hacen que aún esté en un nivel de excelencia inferior comparado con otras opciones terapéuticas para las enfermedades que trata. Algunos de los puntos que necesitan mejorarse (Calderón y cols., 2011; Jutel y cols., 2015) pueden agruparse de la siguiente manera:

Eficacia:

- 1.- Es necesario realizar estudios dosis-respuesta para un mayor número de productos y encontrar el equilibrio ideal en cada uno de ellos.
- 2.- Evaluar el efecto de terapias de recuerdo (efecto booster) en pacientes previamente vacunados.
- 3.- Realizar estudios con poblaciones grandes y multicéntricos con nuevos productos tanto por ruta subcutánea como sublingual.
- 4.- Evaluar la eficacia en prevención primaria.
- 5.- Mejorar el conocimiento en población pediátrica.

Regulación:

- 1.- Estandarización de alérgenos menos frecuentes.
- 2.- Registrar un mayor número de productos.
- 3.- No dejar a ningún paciente sin la posibilidad de ser tratado.
- 4.- Validación de variables para valorar eficacia y su universalización, con el fin de poder comparar distintos productos.
- 5.- Estandarizar los productos entre las distintas compañías para hacerlos comparables.

Implicación político económica:

- 1.- Concienciar a los políticos de la relevancia del tratamiento.
- 2.- Minimizar el coste del tratamiento, facilitar el acceso del paciente al mismo mediante la subvención.
- 3.- Realizar estudios coste-eficacia sólidos ajustados a cada país.

Optimización del tratamiento:

- 1.- Mejorar la adherencia.
- 2.- Acortar el periodo de tratamiento manteniendo la eficacia.
- 3.- Mejorar las rutas.
- 4.- Mejorar la seguridad del tratamiento.

Investigación:

- 1.- Mejor conocimiento de los mecanismos que subyacen al efecto clínico.
- 2.- Identificar un biomarcador, o emplear la combinación de varios, que diferencie el paciente respondedor del no respondedor.
- 3.- Explorar nuevos adyuvantes.
- 4.- Emplear extractos más modernos con técnicas de recombinación, péptidos y otras posibilidades.

Estos puntos débiles están claramente identificados y establecidos, y configuran los planes de desarrollo de los siguientes años en inmunoterapia. Uno de ellos, el conocimiento de la seguridad del tratamiento para poder abordar su mejora, es el objeto de esta tesis.

9 Seguridad en la Inmunoterapia Específica

El tema y objetivo principal de la presente tesis es la valoración de la seguridad de la inmunoterapia específica con aeroalérgenos, por cualquiera de las rutas comercializadas y en un entorno de vida real. Para poder interpretar correctamente los resultados en nuestra cohorte, es preciso conocer y comprender los datos publicados a este respecto. A pesar de que la inmunoterapia se emplea como tratamiento desde hace más de 100 años, la información disponible sobre la prevalencia de efectos locales y sistémicos es muy variable. Podemos encontrar factores dependientes del tratamiento (tipo de formulación, tipo y número de alérgenos, adyuvantes, estandarización, actividad enzimática, concentración o la experiencia del prescriptor y de la persona que aplica el tratamiento) y otros dependientes del paciente (patología de base alérgica y no alérgica, medicación concomitante, nivel de exposición ambiental al alérgeno, nivel de sensibilización o la presencia de cofactores). Este elevado número de variables influyendo sobre la seguridad, hacen que la información obtenida en un estudio específico bajo unas condiciones concretas, no tenga porqué ser extrapolable al resto de situaciones. La inmunoterapia puede inducir reacciones locales (limitadas a la zona de contacto/entrada del alérgeno) o sistémicas, estas últimas serán las más profundamente analizadas por ser las más relevantes y el motivo de esta tesis.

Fuentes de datos de la seguridad de la inmunoterapia específica:

1.- Ensayo clínico: habitualmente promovido por la compañía fabricante del producto, ofrece información fiable, contrastada y en condiciones óptimas de manejo pero en poblaciones muy seleccionadas que no siempre son similares a las encontradas en el entorno de la práctica clínica habitual.

2.- Farmacovigilancia: mecanismo intrínseco a cualquier fármaco por el que el médico que presencie una reacción sistémica con un producto de inmunoterapia debe notificarlo a la agencia reguladora. Adolece de infranotificación pues, a pesar de los esfuerzos de las agencias estatales para impulsar la comunicación, es un hecho bien conocido que la

mayoría de estas reacciones no se transmiten por una mala interpretación de “reacción esperable” en el ámbito de la patología alérgica. Por otra parte, el tipo de información que se recoge en las hojas de notificación, más apropiada para otro tipo de tratamientos, no se ajusta bien a las características de la reacción alérgica por lo que resulta de peor calidad. Finalmente, la información de farmacovigilancia no siempre está disponible para el médico.

3.- Estudios no promovidos por la industria: se trata de iniciativas académicas, cuyo objetivo es monitorizar la seguridad de la inmunoterapia en condiciones menos controladas y acotadas que en los ensayos clínicos, más próximas a la vida real.

4.- Encuestas de casos: se trata posiblemente de la información de peor calidad, pero con la ventaja de incluir un número más grande de médicos y pacientes y así permitir la observación de eventos muy infrecuentes, como pueden ser los eventos fatales, llegando a ser más útil para este objetivo que los ensayos clínicos (Caminati y cols., 2015).

A la hora de analizar las reacciones inducidas por inmunoterapia y tras entender las diferencias según la fuente de información, el producto empleado y la población diana, tenemos que tener en cuenta otro factor que dificulta la comparación entre distintas fuentes, como es el uso de distintas clasificaciones para informar de dichas reacciones adversas. Idealmente, todas las reacciones deberían ser clasificadas con los mismos criterios (Cox y cols., 2010), sin embargo, actualmente coexisten varias clasificaciones avaladas por las principales sociedades de alergia (Álvarez-Cuesta y cols., 2006; Cox y cols., 2010) y existen otras (Bernstein y cols., 2010; Bousquet y cols., 1998; Epstein y cols., 2014; Lockey y cols., 1988; Malling y Weeke B, 1993; Sharkey y Portnoy, 1996), algunas antiguas, empleadas en mayor o menor grado. Para mayor confusión, el órgano regulador en Europa (European Medicines Agency, EMA), aun aceptando la propuesta vigente de la EAACI (Álvarez-Cuesta y cols., 2006) para la clasificación de este tipo de eventos, prefiere que se emplee el diccionario MedDRA (“Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. - WC500003605.pdf”).

Particularidades de la Inmunoterapia subcutánea:

Según la galénica de los extractos, éstos pueden presentarse sin modificar, o modificados. Las no modificadas o vacunas acuosas contienen únicamente el extracto alérgico diluido en agua/solución salina, pudiéndose añadir o no glicerol según la composición. Este tipo de formulación sigue empleándose en las vacunas de veneno de himenópteros, pero en aeroalérgenos no se emplea en Europa, aunque sí es el tipo de extracto predominante en Estados Unidos (Nelson y cols., 2013) y América del Sur, donde son los propios médicos los que manejan, mezclan y confeccionan los extractos que recibirá en última instancia el paciente. Este tipo de preparaciones se ha vinculado a una mayor tasa de efectos adversos (Bousquet y cols., 1998), y al no emplearse en Europa, no se profundizará más en su descripción. Los productos europeos suelen ser extractos modificados, física o químicamente, con el fin de mejorar su perfil de seguridad y eficacia.

Las modificaciones físicas consisten en combinar los alérgenos con un adyuvante (hidróxido de aluminio, fosfato cálcico, tirosina, monofosforil lípido A), mientras que las modificaciones químicas (polimerización, habitualmente glutaraldehído o minoritariamente formaldehído) consisten en cambiar la estructura del alérgeno para reducir su capacidad de fijar IgE y así, aumentar su seguridad (Casanovas y cols., 2005). Es importante por tanto, establecer qué tipo de preparado se está empleando.

Las fuentes por las que se alcanza conocimiento de la seguridad en la inmunoterapia son variadas y son precisamente las de menor calidad metodológica, las que han aportado una información más relevante respecto al evento más peligroso que puede suceder durante la inmunoterapia, el fallecimiento del paciente. En 1986 en Reino Unido (“CSM Update,” 1986) y en 1987 en Estados Unidos (Lockey y cols., 1987) se publicaron dos informes, uno basado en datos de farmacovigilancia, y el otro en encuestas sobre datos retrospectivos a médicos practicando la inmunoterapia, que marcaron un hito en la seguridad de este tratamiento. En ellos, se recoge el fallecimiento de 26 sujetos desde 1957 hasta 1986 (“CSM Update,” 1986) en Reino Unido, y de 46 pacientes desde 1945 hasta 1987 en USA (Lockey y cols., 1987). En ambos estudios se identificaron como factores determinantes asociados a la aparición de estos eventos la presencia de asma, las altas concentraciones de alérgeno, la ausencia de equipo de resucitación cardiopulmonar en el lugar de la administración, la falta de observación del sujeto tras

la administración de la inmunoterapia, los errores en la administración, la presencia de manifestaciones alérgicas en el momento de la administración y el empleo basal de betabloqueantes.

Las dramáticas cifras de estas comunicaciones alertaron a la comunidad científica de la gravedad del problema y dieron lugar a las normas más relevantes de seguridad en la administración de inmunoterapia que actualmente siguen vigentes, en forma de contraindicaciones (Pitsios y cols., 2015) y de guías de buena práctica (Zuberbier y cols., 2010). De hecho, gracias al incremento en el rigor en la indicación y administración, se ha observado un descenso significativo en la aparición de estos eventos fatales (Epstein y cols., 2014). Actualmente la tasa de reacciones sistémicas establecida a través de las encuestas de grandes poblaciones de médicos es del 0,1% de las dosis administradas; las reacciones de mayor gravedad suceden únicamente en 1 de cada millón de inyecciones administradas y el número de muertes por inmunoterapia subcutánea en 1 por cada 23.000.000 de inyecciones (Epstein y cols., 2014).

En los datos de seguridad extraídos de ensayos clínicos, donde cada evento adverso está minuciosamente recogido, observamos una variabilidad significativa en las publicaciones. En términos globales, las reacciones sistémicas aparecen más frecuentemente en el grupo activo que en el grupo placebo en los ensayos clínicos: riesgo relativo 2,45 (IC95%: 1,91 a 3,13, $I^2=27\%$; $p<0,00001$) (Abramson y cols., 2010), dicho de otro modo, de cada 9 pacientes tratados con inmunoterapia, uno podría padecer una reacción sistémica (IC95%: 6 a 14). Este dato podría estar sesgado, al ser una estimación sobre una población en la que todos los sujetos tienen asma de base, que es per sé, un factor de riesgo o predisponente a presentar reacciones con mayor probabilidad.

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo (Tabar y cols., 2005), con 239 pacientes diagnosticados de rinoconjuntivitis y asma por alergia a *D. pteronyssinus* y tratados con un extracto depot con hidróxido de aluminio a concentración baja (4 µg/mL Der p 1 y 2 µg/mL Der p 2) según las guías (Bousquet y cols., 1998), se comparó una pauta de inicio tipo cluster (n=120) con otra pauta convencional (n=119). Se empleó la clasificación de EAACI de 1993 (Malling y Weeke B, 1993) para describir las reacciones adversas y tras 1 año de tratamiento, acontecieron 8 reacciones sistémicas (0,22% de todas las inyecciones), todas ellas leves y sin hallar diferencias significativas

de incidencia entre las distintas pautas. En una prolongación del mismo estudio (Tabar y cols., 2011) la mitad de los pacientes recibieron un total de 3 años y el resto 5 años de tratamiento. Tras este periodo, se produjeron 9 reacciones sistémicas (0,07% de las dosis y 5,6% de los pacientes), de las cuales, 3 fueron inespecíficas, 2 fueron rinoconjuntivitis, 3 cursaron con asma y un evento fue clasificado como anafilaxia. Este episodio de anafilaxis no cursó con shock, y representa una incidencia del 0,009% de las dosis administradas y 0,7% de los pacientes tratados.

Con un extracto de la misma casa comercial del estudio de Tabar y cols. (Tabar y cols., 2005), pero con mayor concentración de alérgeno mayor (9 µg/mL de Der p1), Wang y cols. (Wang y cols., 2006) realizaron un ensayo a doble ciego controlado con placebo en 132 sujetos asmáticos (6-45 años) que recibieron tratamiento en pauta convencional durante 1 año. Las reacciones se codificaron empleando la clasificación de la EAACI de 1993 (Malling y Weeke B, 1993), y entre los 66 pacientes con tratamiento activo, sucedieron 85 reacciones sistémicas (0,4%, 4,8% y 0,5% de las inyecciones resultando en reacción grado 1, 2 y 3 respectivamente).

Los buenos resultados aportados por estos tres estudios contrastan con los publicados en otro ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo (Pfaar y cols., 2012), con un extracto de 5 gramíneas (6 µg/mL de grupo 5, dato no incluido en esta publicación) donde se reclutaron 473 pacientes con rinitis por alergia a gramíneas sin excluir a pacientes con asma, siempre que ésta fuese leve. La primera intención del estudio era valorar dos pautas de inicio, ambas en 3 pasos. Poco tiempo después del inicio del estudio, y debido a la frecuente aparición de reacciones tardías sistémicas (principalmente urticaria), se precisó modificar el protocolo y se pasó a una pauta de inicio de 5 pasos, comparando 3-4 vs 7 días de intervalo entre las dosis. Esta pauta es objeto de la comunicación definitiva, con 400 pacientes y 10 semanas totales de tratamiento. Se emplearon dos clasificaciones para graduar las reacciones sistémicas, por un lado MedDRA y por otro el propuesto por la EAACI en 1993 (Malling y Weeke B, 1993) para las reacciones adversas “tardías” (1 a 24 horas según Pfaar y cols, a pesar de que en la clasificación EAACI1993, las tardías se inician tras los 30 primeros minutos de la reacción). El total de reacciones sistémicas fue de 300 eventos, afectando a 108 (27%) pacientes. La gran mayoría (92%) de estas reacciones fueron tardías e inespecíficas, aunque un 9% de los pacientes presentaron urticaria. En las reacciones inmediatas, según MedDRA, un 5% de los sujetos experimentaron asma. Ninguna de las reacciones sistémicas se consideró grave ni se informó del empleo de adrenalina. Sí se

objetivó mejor tolerancia del tratamiento en el grupo con incrementos semanales de las dosis que en el grupo con incrementos cada 3 o 4 días.

En otro estudio (Sastre y cols., 2015) con el mismo extracto que en el estudio previo y en pacientes clínicamente similares, se identifica, sin embargo, una incidencia aún mayor de reacciones adversas (Pfaar y cols., 2012). Para este estudio se reclutaron 192 adultos con rinitis y/o asma alérgicos por gramíneas y se les sometió a una pauta de ascenso de 5 pasos espaciados una semana seguidos de una dosis completa a las dos semanas. Tras 6 semanas de tratamiento se evaluaron los efectos adversos según las recomendaciones de la EAACI de 2006 (Alvarez-Cuesta y cols., 2006). Se describen reacciones sistémicas en 66 pacientes (34%), de las cuales, el 81% fueron leves, el 18% moderadas y 2 reacciones graves (sin ser grado IV). No se hace mención al uso o no de la adrenalina.

Como última muestra seleccionada de ensayos clínicos, aportamos los datos del estudio llevado a cabo por Corrigan y cols. (Corrigan y cols., 2005) con un extracto polimerizado para gramíneas, administrado en una población de 154 pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma leve por alergia a polen de gramíneas. En este estudio a doble ciego controlado con placebo (activos, n=77) no se especifica la cantidad de alérgeno administrado (es tema de debate si es oportuno o no aportar dicha cifra en los alergoides dado que la matriz que se forma tras la polimerización modifica el alérgeno, no pudiéndose garantizar el contenido del producto final), y se comunican los datos de seguridad tras dos años de tratamiento. La información sobre seguridad es sucinta, mencionando aparte de las reacciones locales, la aparición de reacciones sistémicas tardías (sibilancias y urticaria) en dos y cinco sujetos del grupo placebo y activo respectivamente, aclarando que no hubo anafilaxias inmediatas ni fue preciso la administración de adrenalina.

Esta muestra de ensayos clínicos aporta mucha información sobre la falta de armonía encontrada en la evaluación de las reacciones adversas. Más allá de la gran diferencia en la incidencia de reacciones sistémicas, del 5,6% (Tabar y cols., 2005) al 34% de (Sastre y cols., 2015) los pacientes, se aprecian discrepancias en la metodología para transmitir la información de las reacciones adversas (a pesar de que 4 de estos 5 estudios son del mismo promotor), usando en algún caso dos clasificaciones distintas (Pfaar y cols., 2012) en el mismo estudio o clasificaciones con más de 20 años de antigüedad (Sastre y

cols., 2015). En otros casos, la frecuencia por número de inyecciones no se aporta, e incluso, puede llegar a no aclararse el sistema de clasificación de las mismas (Corrigan y cols., 2005). En dos de estos ensayos se identifican factores de riesgo para padecer reacciones sistémicas (Pfaar y cols., 2012; Sastre y cols., 2015), pero ese no suele ser el objetivo primario.

Por los motivos expuestos, es posible que, para la identificación de factores de riesgo para padecer reacciones sistémicas, el estudio que más información aporte sea el de grandes series de pacientes en estudios multicéntricos prospectivos, con distintos tipos de inmunoterapias, cuyo objetivo primario sea valorar la seguridad. Además de una población mayor, este tipo de estudios suele incluir población y tratamientos de distintas características, haciendo que otras variables fijas en los ensayos clínicos por criterios de inclusión rigurosos, si puedan ponerse de relevancia. Por último, este tipo de proyectos nos aproxima más a las condiciones de vida real.

Entre los estudios de estas características con mejor metodología, sobresale el realizado en 2004 por Moreno y cols. (Moreno y cols., 2004) en el que se incluyeron 488 pacientes de 5 a 54 años de edad, diagnosticados de rinitis y/o asma alérgico (leve) en tratamiento con extractos estandarizados de inmunoterapia. Tras 27 meses de estudio prospectivo, se recogieron 53 reacciones sistémicas en 18 sujetos (0,3% de todas las dosis). Todos los eventos fueron leves o moderados según la clasificación de la EAACI 1993 (Malling y Weeke B, 1993), precisando administrar adrenalina en 7 casos, pero sin que hubiese fallecimientos o reacciones graves. En el análisis univariante se identificaron el asma de base y la inmunoterapia con extracto de ácaros como variables asociadas a un incremento de la frecuencia de estos eventos.

Destaca también el estudio publicado por Schiappoli y cols. (Schiappoli y cols., 2009), donde se reclutaron un total de 1738 pacientes de 5 a 71 años, seguidos desde su inclusión durante prácticamente 4 años. Se produjeron 95 reacciones sistémicas en 57 pacientes (3,28%), 0,156% de todas las dosis. Según la clasificación EAACI 1993 (Malling y Weeke B, 1993), 34 de grado 2, 60 de grado 3 y una reacción de grado 4, sin producirse fallecimientos. En este estudio también se identificó el asma de base como un factor de riesgo para padecer estas reacciones. Entre los factores dependientes de la composición de la inmunoterapia, sujetos con inmunoterapia de gramíneas o ambrosía

tuvieron más reacciones sistémicas, mientras que los que recibieron inmunoterapia con abedul o parietaria, padecieron significativamente menos reacciones sistémicas.

En el estudio prospectivo presentado por Hauswald y cols. (Hauswald y cols., 2013) con una media de 8 meses de seguimiento y un número elevado de pacientes (1036 sujetos, 7-80 años de edad) recibiendo inmunoterapia para distintos extractos del mismo fabricante, se informa de 100 reacciones adversas sistémicas (9,7% de pacientes), donde 11 fueron “serias” (del inglés *serious**). Empleando el diccionario MedDRA (“MedDRA,”) para su comunicación, los autores aportan datos muy detallados de cronología, intensidad, medicación que se emplea para el control (llama especialmente la atención que no se emplease adrenalina en ninguna reacción) y actitud sobre la actuación posterior tras la reacción. Se identifica la fase de inducción como el momento de la inmunoterapia donde el riesgo de presentar reacción sistémica es mayor.

Por último, aunque retrospectivo, Santos y cols. (Santos y cols., 2015) aportan la mayor casuística de pacientes de las publicaciones disponibles, revisando y re-codificando según la clasificación WAO (Cox y cols., 2010) los eventos sucedidos en 3732 sujetos de 11 a 50 años de edad, seguidos durante 3 años. Se identificaron en las historias clínicas un total de 26 reacciones sistémicas en 16 sujetos (0,6% de los pacientes y 0,1% de todas las administraciones), el 54% grado 1 y el resto grado 2. Aunque se aportan datos crudos de distribución de las reacciones según algunas de sus características (63% inmunoterapia de ácaros, 81% en fase de inducción), no se llega a analizar las significaciones estadísticas ni se realiza una estimación de factores de riesgo.

El análisis de esta muestra de estudios en vida real permite observar una tendencia hacia una menor incidencia de reacciones sistémicas, comparado con los ensayos clínicos, que resulta difícil de justificar. Una explicación para esta diferencia, podría ser una potencial infranotificación de estos eventos en los estudios de vida real vs los ensayos clínicos; otra diferencia podría estar en las distintas poblaciones seleccionadas y su impacto sobre una mayor o menor presencia de factores de riesgo; por último, el empleo de varios tipos de extractos en los estudios de vida real tal vez pueda incluir productos menos potentes y por lo tanto más seguros aunque ineficaces. Un dato común en todos los estudios publicados es la falta de unificación o heterogeneidad de las clasificaciones empleadas, lo que de nuevo, dificulta la comparación. Por último, existe el problema añadido de la forma de expresar los datos: incidencia, prevalencia, tasa, etc,

* En términos regulatorios, la “*Seriousness*” de una reacción tiene una implicación específica más allá de la traducción literal de la palabra. El término “*serious*” implica un grado máximo de gravedad de la reacción e incluye todos aquellos eventos que puedan suponer la muerte del sujeto, o bien una reacción que amenaza la vida en el grado de manifestación objetivado, puede requerir hospitalización del paciente y conllevar incapacidades futuras para el paciente

echándose de menos una tasa de reacciones por paciente-año, dato muy útil para poder realizar una comparativa cuantitativa.

Se puede considerar, a partir de los datos sobre seguridad aportados en los ensayos clínicos y estudios de vida real, que la inmunoterapia subcutánea es un tratamiento suficientemente seguro, pero no exento de reacciones adversas potencialmente graves; que la incidencia de las reacciones sistémicas es una variable sujeta a muchos otros condicionantes y que los datos de estudios individuales no pueden ser agrupados de un modo fidedigno, debido a la forma tan heterogénea en que éstos son tratados.

Particularidades de la Inmunoterapia sublingual:

En términos de seguridad, la forma galénica de los productos empleados por esta ruta es menos determinante. El grueso de la terapia administrada por esta ruta está constituido por extractos acuosos (estabilizados con glicerina y formulados con fenol al 0,5% como bacteriostático). En los últimos años, sin embargo, se están desarrollando productos liofilizados en forma de comprimido/tableta, que cumplen con todos los requisitos regulatorios para ser vendidos como cualquier otro fármaco y suponen un hito en la evolución de la inmunoterapia. Los liofilizados de gramíneas están ya comercializados desde hace años y son de uso regular en las consultas de alergia a nivel mundial. Los comprimidos de ácaros están ya comercializados en Japón y en breve se venderán en Europa, esperándose para más tarde su comercialización en Estados Unidos.

Se puede decir de manera categórica que, en términos generales, la seguridad de la SLIT es más alta que la que ofrece la SCIT (Canonica y cols., 2014), habiendo muy poco debate a ese respecto. Actualmente, no existe conocimiento de eventos fatales asociados al empleo de este tratamiento (Durham y Penagos, 2016). Además, la confianza en su seguridad es tan alta que es un tratamiento de administración domiciliaria, con la salvedad de algún tipo específico de comprimido sublingual (“Prospecto GRAZAX.pdf,”), con el que se han recogido dos episodios documentados de anafilaxia (Canonica y cols., 2009), siendo necesario la administración de la primera dosis bajo supervisión médica.

El 95% (Passalacqua y Canonica, 2011) de los casos las reacciones adversas por SLIT son locales, consistiendo principalmente en síntomas orales (prurito/edema/ardor oral, prurito faríngeo, gusto alterado, edema de úvula) y, en menor medida, síntomas digestivos (nauseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal). Aunque generalmente los síntomas digestivos se consideran locales, existe todavía cierto debate al respecto (Radulovic y cols., 2011). Se estima que la aparición de los síntomas locales sucede en un 1% de las dosis (Canonica y cols., 2009), estando disponible una propuesta internacional específica para poder clasificar este tipo de eventos (Canonica y cols., 2014).

Debido a la baja frecuencia de las reacciones sistémicas moderadas o graves, es útil recurrir para su estudio a las grandes revisiones sobre SLIT en los que serecopilan este tipo de eventos, habitualmente comunicados como “reporte de casos”, dado que no

suelen suceder ni en los grandes ensayos ni en los estudios poblacionales. En este sentido, en el estudio publicado por Calderón y cols. (M. A. Calderón y cols., 2012) se recogen las 11 anafilaxias publicadas por SLIT hasta la fecha de la publicación. Tras el análisis de estas reacciones, se aprecia que en algunos casos los síntomas no fueron objetivados por personal sanitario, en otros se pudo identificar sobredosis, empleo de extractos no estandarizados o de protocolos de inicio en pauta rush, implicando que posiblemente con el uso correcto de la SLIT, la aparición de anafilaxias sea incluso menor. Teniendo en cuenta esta cifra, y cotejándola con una estimación de 1 billón de dosis administradas entre 2000 a 2011, se calcula una incidencia de anafilaxias de 1 evento por cada 100 millones de dosis administradas o 1 por cada 526.000 años-tratamiento.

En el metanálisis de Radulovic y cols. (Radulovic y cols., 2010), en el que se incluyeron 60 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, 54 aportaban datos sobre seguridad. Se presentaron reacciones sistémicas en 18 de los 54 estudios y, al contrario de lo que sucedía con la inmunoterapia subcutánea (Abramson y cols., 2010), en ninguno de los casos las diferencias en frecuencia de estos eventos fueron significativas al compararlo con la aparición de los mismos síntomas en el grupo placebo: rinitis 1403 vs 1034; conjuntivitis 774 vs 786; tos 313 vs 211; sibilancias 41 vs 42 (eventos en grupo activo vs placebo, respectivamente, en todas las comparativas).

Por último, la reciente revisión de Durham y cols. (Durham y Penagos, 2016) resume los datos de seguridad de los grandes estudios con SLIT de los últimos 5 años. Es interesante destacar que aunque se trata “únicamente” de 5 estudios, la cifra de pacientes acumulados es prácticamente igual a la aportada por Radulovic y cols. (Radulovic y cols., 2010) previamente comentado: 4022 vs 4589, con la ventaja de que la heterogeneidad de los datos es mucho menor. En estos 5 estudios se identificaron 4 eventos “serios” relacionados con la inmunoterapia, aunque 3 de éstos eran reacciones locales importantes que recibieron tratamiento con adrenalina.

En resumen, la inmunoterapia sublingual supone una alternativa mucho más segura que la inmunoterapia subcutánea, a pesar de enfrentarse a los mismos problemas metodológicos aplicables a la SCIT.

10

Justificación del proyecto EASSI

Se ha explicado, a lo largo de esta memoria, la relevancia de las enfermedades alérgicas y cómo la inmunoterapia es un tratamiento único para ayudar a paliarlas. Se ha descrito su eficacia, tanto aisladamente como comparada con las distintas alternativas del tratamiento sintomático y se ha demostrado que, al menos, alcanza en eficacia a las mejores alternativas, sin que ninguna de ellas pueda aportar las ventajas extra sobre el freno de la marcha atópica y la protección a largo plazo que sí presenta la ITE.

Se han enunciado también las debilidades de este tratamiento y aunque se podría abordar cualquiera de ellos con el fin de mejorarlo globalmente, la seguridad es una de las facetas que sigue siendo limitante a la hora de prescribir la ITE (“Global Initiative for Asthma,”), un tratamiento que es infrautilizado (Jutel y cols., 2015) a nivel global. Ya se han explicado las dificultades de conocer realmente las cifras de reacciones sistémicas que se producen debidas a este tratamiento, por un lado, por el gran número de clasificaciones existentes (Álvarez-Cuesta y cols., 2006; Bernstein y cols., 2010; Bousquet y cols., 1998; Cox y cols., 2010; Epstein y cols., 2014; Lockey y cols., 1988; Malling y Weeke B, 1993; Sharkey y Portnoy, 1996) que impiden la comparación entre estudios, y por otro, porque las diferencias entre tratamientos y características basales de los sujetos influyen en esta variable.

Se han realizado grandes estudios poblacionales multicéntricos tanto fuera (Bernstein y cols., 2004) como dentro de Europa (Moreno y cols., 2004; Santos y cols., 2015), pero no existe hasta la fecha un estudio multicéntrico internacional europeo que aporte datos de distintas poblaciones en distintos países. El proyecto EASSI se inició en 2011 con un objetivo doble: conocer la seguridad del tratamiento con inmunoterapia y diseñar una herramienta que permitiese, en éste y en futuros proyectos, extraer los datos para comprender las reacciones sistémicas en la ITE. En un futuro, el cuestionario explotado en esta primera fase podría ser implementado y usado a mayor escala. A fecha de la escritura de este texto, es incierto si estos cuestionarios volverán a ser utilizados o no,

aunque se han extraído lecciones importantes tras su uso que permitirían su mejora en caso de su uso futuro.

11

Objetivos, metodología e hipótesis

Objetivos

Objetivos principales

1. Establecimiento y descripción del proceso de puesta en marcha, desarrollo, y análisis de los datos de un estudio europeo con el fin de obtener de una manera viable y armonizada la información referente a las reacciones adversas sistémicas producidas debido al tratamiento con inmunoterapia específica administrada siguiendo la rutina clínica, fuera del entorno del ensayo clínico.
2. Diseño de unos cuestionarios destinados a recoger las reacciones sistémicas que ocurran durante la administración de la inmunoterapia específica frente a alérgenos respiratorios en 3 países europeos.
3. Conocer la incidencia de las reacciones sistémicas consecuencia de la inmunoterapia específica frente a alérgenos respiratorios por cualquier vía (subcutánea o sublingual) y los factores de riesgo asociados.
4. Identificar los rasgos diferenciales de la población pediátrica.

Objetivos secundarios

1. Describirlos síntomas usando la clasificación MedDRA.
2. Reconocer el tratamiento administrado tras la instauración de la reacción sistémica.
3. Identificar las pautas de actuación respecto a la continuidad de la inmunoterapia tras la aparición de la reacción sistémica.

Metodología

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, multicéntrico e internacional que se llevó a cabo en 3 países europeos (Alemania, Francia y España) de habla nativa distinta al inglés.

1) Planteamiento del estudio

- i) Diseño global: estimaciones de requisitos de recursos humanos, materiales y tiempo de realización.
- ii) Desarrollo de herramientas empleadas:
 - (a) Terminología armonizada según normativas europeas aplicadas en otras especialidades (MedDRA).
 - (b) Creación de 3 cuestionarios en inglés (doctor, paciente y reacción) para la recogida de la información.
 - (c) Creación en soporte informático de los cuestionarios necesarios para el registro de los datos objeto de estudio de manera centralizada.
 - (d) Documentación necesaria (cartas, listados de contactos, formularios, etc...)
- iii) Logística de reclutamiento piramidal: designación de coordinadores nacionales, que contactaron con médicos candidatos que, a su vez, incluyeron los pacientes.
- iv) Duración: 14 meses para la inclusión de pacientes y 17 meses en total para garantizar un periodo mínimo de seguimiento de 3 meses

2) Puesta en marcha y desarrollo del estudio

- i) Seguimiento de la inclusión y comunicación de datos
- ii) Monitorización y valoración de la calidad de los datos
- iii) Realización de un análisis intermedio

3) Evaluación y divulgación de los datos

- i) Limpieza de la base de datos y búsqueda de inconsistencias
- ii) Análisis de datos globales
- iii) Análisis de sub-cohorte pediátrica
- iv) Presentación y discusión de los datos previo a su publicación con grupo de desarrollo y coordinadores nacionales
- v) Publicación de datos:
 - (a) Metodología

- (b) Datos conjuntos globales
- (c) Datos de pacientes pediátricos
- (d) Datos nacionales de cada país

Hipótesis

La inmunoterapia específica con alérgenos para el tratamiento de la enfermedad respiratoria es un tratamiento seguro por cualquiera de las dos vías de administración habituales: subcutánea y sublingual.

La administración del tratamiento prescrito por médicos especialistas en alergología o con experiencia en este campo, se asocia a una baja prevalencia de reacciones adversas en el contexto de la práctica clínica habitual.

El empleo de la nomenclatura expresada en MedDRA para clasificar las reacciones adversas podría ser un instrumento útil para su empleo en la práctica diaria.

12

Artículos publicados

12.1

An EAACI “European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI)”: the methodology

Moises A Calderón, Pablo Rodríguez del Río, Carmen Vidal, Jocelyne Just, Oliver Pfaar, Allan Linneberg and Pascal Demoly

Clinical and Translational Allergy 2014, 4:22

Calderón et al. *Clinical and Translational Allergy* 2014, **4**:22
<http://www.ctajournal.com/content/4/1/22>



Clinical and Translational
Allergy

RESEARCH**Open Access**

An EAACI “European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI)”: the methodology

Moises A Calderón^{1*}, Pablo Rodríguez del Río², Carmen Vidal³, Jocelyne Just⁴, Oliver Pfaar⁵, Allan Linneberg^{6,7,8} and Pascal Demoly⁹

Abstract

At present, there is no European report on clinically relevant systemic reactions due to the regular use of allergen immunotherapy (AIT), administered either subcutaneously or sublingually (SCIT and SLIT, respectively) outside clinical trials. Using an electronic survey and a “harmonised terminology” according to MedDRA, we aimed to prospectively collect systemic adverse reactions due to AIT from real life clinical settings.

Under the framework of the EAACI, a team of European specialists in AIT, pharmacovigilance, epidemiology and drugs regulation set up a web-based prospective pilot survey to be conducted in three European countries (France, Germany and Spain). A designated “national coordinator” was responsible for following ethics requirements relative to each country and to select at least 30 doctors per country.

Patients were recruited the same day they received their first dose of either SCIT or SLIT. Patient inclusion criteria were: adults and children, with IgE mediated pollen, house dust mite, *Alternaria*, and/or animal dander respiratory allergies who will initiate AIT.

A list of 31 symptoms terms were extracted from the MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) dictionary to harmonize the reporting of all adverse systemic reactions in this survey.

The SurveyMonkey® online instrument was used by participant doctors to submit information directly to a blinded central database.

Three questionnaires were generated: i) the Doctor Questionnaire, ii) the Patient Questionnaire and iii) the Adverse Reaction Questionnaire. A handbook and a mistake report form were given to each doctor.

In this paper, we describe the methodology followed.

Keywords: Allergen, Adverse systemic reactions, Allergen immunotherapy, Subcutaneous, Sublingual

Introduction

Allergen immunotherapy (AIT) is the hallmark of allergic treatments; its disease course-modifying potential has been proven for allergic rhinoconjunctivitis and asthma [1-4]. Despite the beneficial effect of AIT on the natural history of allergic diseases, the potential for systemic adverse reactions may influence its prescription rate.

The reporting of adverse reactions varies according to the authors and the data collected; therefore, it is very important to differentiate the parameters used to calculate

the percentage or ratio of adverse reactions after AIT. The AIT-related systemic reaction rate varies amongst the published reports. For example, in a retrospective review of a multicentre AIT database, Roy et al. [5] identified in 258 patients over a period of 2 years, a systemic reaction (SR) rate of 0.043% of visits and 0.025% of injections. Furthermore, Greenberg et al. [6] reported a 7% patients' rate of systemic reactions in a multicenter prospective survey which included 628 patients (20,588 injections) over a period of 1 year. More recently, in a surveillance survey from 2008 to 2011, the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the American College of Allergy, Asthma & Immunology members completed an

* Correspondence: m.calderon@imperial.ac.uk

¹Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London, UK
Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Calderón et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

annual survey of subcutaneous (SCIT)-related systemic reactions [7]. No fatal reactions were directly or indirectly reported. The systemic reaction rates were similar for all 3 years (0.1% of injection visits; 83% of practices), as were severity grades. On average, for all 3 years, there were 7.1 grade 1 (mild reactions, urticaria or upper respiratory tract symptoms), 2.6 grade 2 (moderate reactions, reduction in lung function with or without other organs involvement), and 0.4 grade 3 (severe reactions, life-threatening anaphylaxis) SRs per 10,000 injection visits.

Upon reporting adverse systemic reactions, some clinical and methodological factors should be considered; these are: i) patient characteristics (severity of allergic disease, co-morbidities, risks factors), ii) type of allergen extract (native or chemically modified allergen, aqueous, depot or adjuvanted), iii) the route of administration of AIT (SCIT or sublingual, SLIT), iv) the dose of antigen given during the up-dosing and maintenance phases, v) the schedule used (conventional, cluster or rush) and, vi) the experience of the treating physician in the early identification and treatment of the systemic reaction.

In the late 80s, 26 cases of fatal reactions occurred in the UK due to the administration of SCIT [8]. The main factors involved in these fatal reactions were the non-specialised prescription of AIT by general practitioners and the lack of medical surveillance after the administration of SCIT. In the US, 74 fatal reactions occurred from 1973 to 2001 [9-12]. In a US survey [11], it was estimated that fatal reactions occurred once per 2.5 million injections, with an average of 3.4 deaths per year. In this report there were 20 cases directly reported and 21 cases indirectly reported of fatal reactions to AIT by local physicians.

A prospective multicentre Italian real-life survey assessed the safety of SCIT in 1,738 patients [13]. SRs were graded according to the EAACI recommendations, and were classified as immediate or delayed. Vaccines were prescribed according to guidelines; only standardized depot extracts were used. A total of 60,785 injections were given over a mean SCIT duration of 3 years. Overall, 95 reactions were observed in 57 patients (3.28%), corresponding to 4.7% of the courses and 1.56/1000 injections. Twenty-five patients experienced more than one adverse event. There were 34 grade 2, 60 grade 3 and one grade 4 reactions and no fatality [13].

For SLIT, 11 case reports of anaphylaxis (all non-fatal) have been published [14]. These cases were diagnosed according to the World Allergy Organization criteria [15]. The extremely low incidence of systemic serious adverse reactions in the European experience supports its indication for home administration.

At present, data regarding adverse reactions to AIT is retrieved from different sources: clinical development (clinical trials), post marketing surveillance and pharmacovigilance. There is currently no European report

network on adverse reactions (clinically relevant systemic reactions) in daily practice.

In recent systematic reviews and meta-analyses [16-21], different authors have highlighted that there is a wide variety of terms and grading systems that have been used to report adverse reactions to AIT [15,22-24], and this has a limiting effect upon the comparability between reports. Despite recent efforts from international allergy societies in grading reactions [15,25], there is still no harmonisation in the terminology used when reporting systemic adverse reactions due to AIT, either SCIT or SLIT.

Considering all these factors, under the framework of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), an electronic pilot survey is conducted to prospectively follow a cohort of patients receiving AIT, either SCIT or SLIT. The aim of the study is to estimate i) the proportion of patients experiencing at least one systemic adverse reaction, ii) the incidence rate of systemic reactions in a real life setting and, iii) the possible risk factors involved in these reactions. For this purpose it was proposed the use of a harmonised terminology to properly report adverse reactions by using well-predefined and clearly stated terms following the MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) classification [26].

In this paper, the methodology developed to perform a European prospective electronic survey on clinically relevant systemic reactions due to AIT, either SCIT or SLIT, administered in a real clinical setting and using a predefined harmonised terminology based on the MedDRA is described. This pilot survey will precede and form the basis for a future large-scale European survey.

Methodology

The EAACI Immunotherapy Interest Group (ITIG) sought to perform a prospective longitudinal survey to collect information on systemic adverse reactions of AIT in a real life setting. It was decided that a pilot survey was needed to confirm the usefulness of the questionnaires and the feasibility of using them in real life for future large-scale European surveys.

Survey team

The survey team was composed of 21 people including a responsible person (Chair of the EAACI ITIG), an international survey coordinator, 3 national coordinators, a survey manager, a survey secretary, a medical survey team (7 members) and a survey expert advisers' team (6 members).

Three working teams were created: i) for the questionnaires and survey development, ii) for the selection of the harmonized terms from MedDRA to describe adverse reactions and, iii) for data analysis and reporting. All teams

included experts in different fields of allergy and AIT: clinicians performing AIT, pharmacovigilance, epidemiology, drugs regulation, and institutional EAACI representatives.

Objectives of the survey

The main objectives of the survey were i) to collect information of systemic adverse reactions in AIT in real life practice and, ii) to evaluate the use of a harmonised MedDRA-based terminology. Secondary objectives were i) to establish the web support of the survey, ii) to optimise the logistics of the future pan-European survey based on this pilot survey and, iii) to offer an estimation on the sample size needed for a future pan-European survey.

Design of the survey

The survey is to be carried out in a prospective manner, all patients are recruited on the same day they receive their first dose of a new AIT treatment, either SCIT or SLIT, and are followed up until the last day of the survey with a maximum follow up of 18 months and a minimum of 3 months. Only systemic reactions due to AIT are registered. The survey started the 1st of September of 2012 and was completed in February 2014. To keep a closer control on every variable, this pilot survey is being conducted in several centres simultaneously in three separate European countries (France, Germany and Spain). A designated “national coordinator” is responsible for following specific country ethics requirements and for selecting at least 30 doctors per country.

Design of questionnaires

The SurveyMonkey® online survey instrument was used [27], allowing participant doctors to store all data collected on a centralised database. All data filed was protected by an enhanced security system (Secure Sockets Layer, SSL, a protocol for encrypting information over the Internet). The questionnaires were done in accordance with the “checklist for reporting results of internet e-surveys, CHERRIES” [28].

The survey used a skip logic pattern, allowing participating doctors to avoid certain sections according to their responses in preceding questions. The questions were presented in a fixed order and most of them were close-ended; however, an optional free text box was supplied in some of the questions to avoid missing unexpected information. Most of the questions were designed to be answered in a compulsory manner. The survey was then beta tested by 10 doctors in centres of different countries. Once the questionnaires and the electronic survey had satisfactory fulfilled all academic and logistical issues, they were emailed by the “Survey Coordinator” to each participant’s survey doctor, named the “Survey Doctor”. The survey was designed as a “closed survey” with an individual study doctor’s code and password controlling access to each questionnaire. Once the questionnaires were

completed, respondents were allowed to review and change their answers, but after they were “submitted”, answers could not be modified anymore.

Blinding

Assuring doctors’ anonymity was crucial for this type of survey, collecting any kind of mistakes and other sensitive information. For this purpose, two separate databases were created. The first database contained names and contact details of participating study doctors, together with an individual numerical identification code for the survey. The second database contained only the survey information extracted from the 3 questionnaires. The Survey International Coordinator is the only person with access to the first database, enabling contact with any study doctor if any clarification regarding patient data was needed. Access to the second database was allowed only to the team responsible for the analysis of the survey data (Figure 1).

Results

Questionnaires

Three specific electronic questionnaires were designed. Questions were modified slightly in accordance to ethic committees’ recommendations or requests in each participating country, although no changes in the main body of the survey were required.

The 3 questionnaires generated are: i) Doctor’s Questionnaire (DQ), ii) Patient’s Questionnaire (PQ) and, iii) Adverse Reactions Questionnaire (RQ).

- i) **Doctor’s Questionnaire (DQ)** (Additional file 1). This is the first questionnaire to be completed, and the survey doctor should fill it in only once. It is composed of 9 questions; its completion takes 2–3 minutes. The DQ includes information about the doctor prescribing AIT, such as his/her speciality, clinical experience (in years), setting of practice (public or private), percentage of new patients they prescribed to receive AIT in the previous year and the percentage of SCIT or SLIT treatments prescribed in the previous year.
- ii) **Patient’s Questionnaire (PQ)** (Additional file 2). This questionnaire should be completed once per each new patient and AIT course included in the survey. It comprises 25 to 34 questions, depending on the options chosen; its completion takes 6–8 minutes. The PQ includes: demographic data of the patient (age, gender), baseline medical history (cardio-vascular problems and other clinically relevant chronic diseases), allergy history (asthma, rhinitis, urticaria, atopic dermatitis, conjunctivitis and food-, drug- or hymenoptera-allergy), any current treatment, patient’s allergic profile (skin prick tests (SPTs), sIgE, clinically

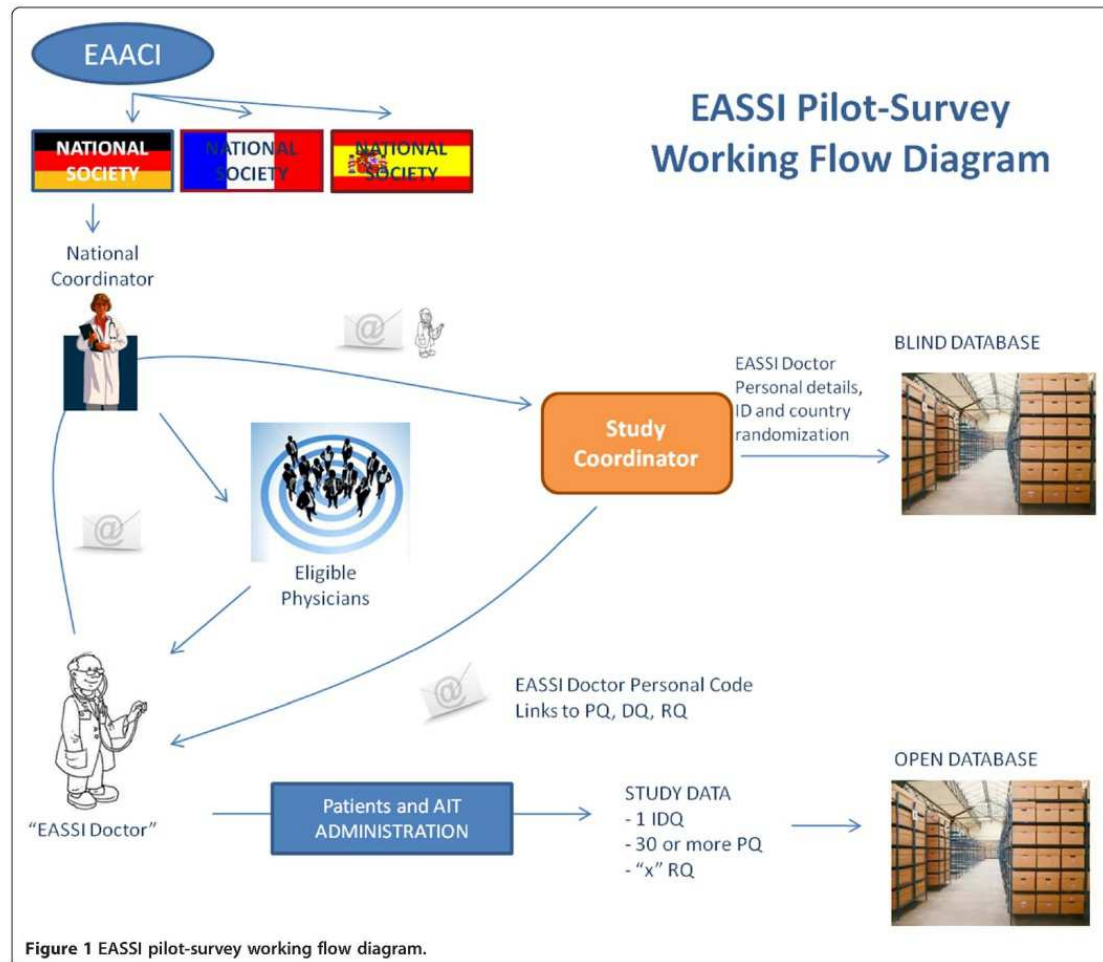


Figure 1 EASSI pilot-survey working flow diagram.

relevant), previous AIT (tolerance, composition) and details of the prescribed AIT that will be followed up, along with the survey (onset, composition, route, extract, formulation, schedule, premedication).

- iii) **Systemic Adverse Reactions Questionnaire (RQ)** (Additional file 3). This questionnaire was designed to be used only in the event of a systemic adverse reaction occurring in a patient included in this survey. It comprises 17 to 21 questions; its completion takes 4–6 minutes. The data collected includes: treatment phase when the reaction occurred (up-dosing or maintenance), elapsed time from application to onset of systemic adverse reaction, symptoms, treatment used to control the reaction, severity, seriousness, causality, co-factors identified that may have triggered the adverse reaction, duration, and the final outcome of the reaction. It was

also asked whether the treatment was discontinued or not; in case it was not discontinued, information was also requested about any modification to the AIT schedule. If a serious adverse event occurs, the survey doctors were advised to forward the information to their national authorities and to follow the reporting procedures established in their countries.

A survey handbook with a brief explanation of every question as well as some key points of the survey was prepared by the medical team and distributed to all participating doctors.

Minimising data-entry mistakes

In the event that participating survey doctors were aware they had made a mistake entering data, they were advised to complete a Report of Mistakes Form indicating the type

of mistake made in order for it to be fixed by the international survey coordinator. A record of all mistakes and changes was kept.

Data quality assessment

The survey international coordinator and the survey manager carried out a monthly systematic review of the database, searching for inconsistencies. If duplicated patients, missing information or any other error was detected, the survey international coordinator generated a query and contacted the study doctor responsible of that questionnaire for clarification. When a mistake was identified, and after double checking, the mistake was removed and the correct data was introduced into the database. Tracked changes of all errors detected were kept at all times.

Recruitment

Potential participating survey doctors were recruited by the corresponding national coordinator. Several methods were used such as direct phone calls, emails, open calls and seminars in National and Regional meetings and congresses. Participants were not supported by any fee. Nevertheless, all participant doctors are acknowledged at the end of the paper and those from centres contributing larger numbers of patients are given the option to be named as authors in the publication.

Once doctors accepted to participate, they contacted the survey international coordinator who responded with an introductory email containing a formal invitation, the survey protocol, the survey handbook, and 3 uniform resource locators (URLs) to access each questionnaire (Figure 1).

The survey doctor's inclusion criteria were: to have access to the internet, to have knowledge of English (to understand written English), to administrate AIT (either SCIT or SLIT) as a part of his/her regular clinical practice duties, and to commit to personally collect and transfer the information into the survey database.

Patient's in/exclusion criteria

The patient inclusion criteria for the survey were: adults and children, males and females, patients with IgE mediated pollen and/or house dust mite, and/or *Alternaria*, and/or animal dander respiratory allergies who would initiate AIT, either SCIT or SLIT, according to real-life clinical standards of practice. Patients undergoing pre- or co-seasonal treatment might only be included if their first administration of the whole AIT course was during the survey period. Patients could be included in this survey if previous AIT courses had been performed and finished in the past, regardless of the gap between the end of the previous treatment and the start of the new one. Patients undergoing more than one AIT could be included,

by completing one PQ for each treatment. Exclusion criteria were: other AIT including venom, moulds other than *Alternaria*, and food immunotherapy.

Ethics

European Union and specific country ethics, and regulatory requirements, including data protection, were followed. Each survey's national coordinator was responsible for addressing the corresponding ethics' committee.

Harmonised MedDRA terminology

Prior to initiation of the pilot survey, it was decided that all symptoms described as "systemic adverse reactions" will be reported using the MedDRA terms [26]. MedDRA is a clinically validated international medical terminology used to classify adverse events information associated with the use of biopharmaceuticals and other medical products, allowing health authorities and industry to exchange and analyse data related to the safe use of medical products. The use of MedDRA terminology is supported by different international agencies including the European Medicines Agency (EMA).

Since 2003 it has been mandatory to submit all serious adverse events electronically using this dictionary. The MedDRA dictionary is organised by System Organ Class (SOC), divided into High-Level Group Terms (HLGT), High-Level Terms (HLT), Preferred Terms (PT) and finally into Lower-Level Terms (LLT).

After reviewing literature, the medical team selected 31 LLT medical terms from the MedDRA dictionary, to describe the nature of any adverse event elicited during an AIT course (Table 1). Besides these 31 terms, a free text box was provided to gather any unexpected terms that could have been undervalued by the medical team. The included terms are: abdominal pain, angioedema, asthma, blood pressure decrease, bronchospasm, chest discomfort, chest tightness, conjunctivitis allergic, cough, diarrhoea, dysphagia, dysphonia, dyspnoea, dizziness, erythema, fatigue, flushing, generalised erythema, headache, hypotension, laryngeal oedema, loss of consciousness, nausea, generalized pruritus, allergic rhinitis, sensation of foreign body, syncope, tachycardia, urticaria, vomiting and wheezing. Additional descriptions were added to some to avoid misunderstanding for and from the survey doctors. There was no attempt to group them into different severities.

Statistics

The proportion of patients experiencing systemic reactions during the study period among patients included in the survey will be calculated. 95% confidence intervals (CI) will be based on the binomial distribution. Independent effects of risk factors for systemic effects will be assessed by logistic regression analyses. The observed

Table 1 Selected medical terms from the MedDRA dictionary used in this survey for recording systemic adverse reactions

SOC	PT	LLT
Cardiac disorders	Tachycardia	Tachycardia
Eye disorders	Conjunctivitis allergic	Conjunctivitis allergic
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	Abdominal pain
	Diarrhoea	Diarrhoea
	Dysphagia	Dysphagia
	Nausea	Nausea
	Vomiting	Vomiting
General disorders and administration site conditions	Chest discomfort	Chest discomfort
	Chest discomfort	Chest tightness
	Fatigue	Fatigue
	Sensation of foreign body	Sensation of foreign body
Investigations	Blood pressure decreased	Blood pressure decreased
Nervous system disorders	Dizziness	Dizziness
	Headache	Headache
	Loss of consciousness	Loss of consciousness
	Syncope	Syncope
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Asthma	Asthma
	Bronchospasm	Bronchospasm
	Cough	Cough
	Dysphonia	Dysphonia
	Dyspnoea	Dyspnoea
	Laryngeal oedema	Laryngeal oedema
	Rhinitis allergic	Rhinitis allergic
	Wheezing	Wheezing
	Angioedema	Angioedema
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	Erythema
	Generalised erythema	Generalised erythema
	Pruritus generalised	Pruritus generalized
	Urticaria	Urticaria
Vascular disorders	Flushing	Flushing
	Hypotension	Hypotension

estimate in this pilot study will be used to properly size the within country/region patient populations in the future large-scale implementation of the survey.

Data protection

As part of the security measures in the handling and processing of the survey data, it was established that the only authorised person to have access to all information collected by the survey doctors is the survey international coordinator. This person has access to all codes, electronic addresses and personal information of all survey doctors. Regarding patients' information, there is no chain link to any patient included in the survey. For each patient, an

individual national code is created. This code will allow the survey international coordinator to extract any relevant information in case of any systemic adverse reaction.

The SurveyMonkey® facility utilises some of the most advanced technology for Internet security commercially available today. To use this tool, as administrator, a unique user name and password must be entered. SurveyMonkey® issues a session "cookie" only to record encrypted authentication information for the duration of a specific session. Once the user accesses secured areas, the Secure Sockets Layer (SSL) technology protects user information using both server authentication and data encryption, ensuring that user data is safe, secure, and

available only to authorized persons. SurveyMonkey® is PCI-DSS compliant.

Discussion

Based on the academic platform provided by the EAACI, and considering the current lack of information regarding a registry of systemic adverse reactions due to AIT in clinical practice settings across Europe, this electronic survey represents a much-needed and useful tool. The questions included in the three survey questionnaires allow collecting relevant information in a simple, practical, non-commercial and friendly manner.

The general information regarding the survey doctor's profile requested in the first questionnaire will allow to recognize which factors associated with the AIT prescription are related to doctors themselves. It will be evaluated if specialty (allergy vs non-allergy training) and the years of clinical practice may play a role in the selection of patients for AIT and in the early recognition of systemic adverse reactions after AIT and their prompt treatment.

Regarding the patient's questionnaire, our survey will allow recognition of the factors most commonly linked to systemic adverse reactions. This will be an indirect way of determining risk factors. Attention has been placed upon patients' medical and allergic history, status of their allergic profile (including other co-allergies), previous successful and non-successful AIT, and previous reactions to AIT. Data on the route of AIT administration, the type of allergens used (native vs allergoid allergens) and the time when reactions occur (build-up vs maintenance phase) will be collected. This survey was designed to collect all possible systemic reactions occurring at AIT clinical practices in real life settings, not as part of clinical trials.

We are aware that total number of doses administered will only give an estimate, and not a specific number since some of the SCIT doses can be administered elsewhere from the doctor's AIT unit. Patients receiving SLIT were instructed to report any reaction related to treatment which may occur at any time during the study. SLIT doses calculation will be based upon reporting by patients, and not on the count of empty blisters/vials. As mentioned, the incidence rate (number of reactions per patient per month/year of treatment or even better per injection/dose) would probably be more appropriate. Hopefully this may also be calculated, at least as some indirect measure.

It can be argued that adverse events are linked to higher doses of major allergen and thus, some data of efficacy should be provided as a direct sign of good dosage. Again, this survey tries to mirror daily practice and is also aimed to keep it simple, which is why no efficacy parameters are measured.

Only adverse reactions due to AIT for aero-allergens will be recorded, this will provide a more homogeneous treatment modality to be evaluated. For this reason, venom immunotherapy was excluded in this survey. All moulds except for *Alternaria* were also excluded because of the weaker clinical evidence supporting their use in AIT.

Different classifications have been used to record and score adverse reactions due to AIT [15,22-24]. For this survey it was decided to take a different approach; instead of collecting the reactions according to the grade provided by each doctor (which varies considerably), each reaction is described by their single symptoms using the MedDRA classification. This will provide a more detailed description of each reaction, and could also be used to help the future creation of real-life classifications or even allow further collaborations with EMA in the process of registration of any AIT product. The reactions questionnaire was designed to be in accordance with EMA recommendations with respect to the communication of adverse drug reactions

The human team is the key factor in the success of this survey due to their generous collaboration. Despite its reduced budget, this survey has become a reality that will deliver outstanding data concerning one of the most sensitive factors of clinical allergy: systemic adverse reactions resulting from AIT.

Additional files

Additional file 1: Doctor's Questionnaire.

Additional file 2: Patient's Questionnaire.

Additional file 3: Systemic Adverse Reactions' Questionnaire.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

MC, PRR, CV, JJ, OP, AL and PD have substantially contributed to the conception and design of this project, they drafted and revised it critically for important intellectual content and gave their final approval of the version to be published. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge sponsorship of the EAACI and the support of National Societies from France (Prof Benoit Wallaert), Germany (Prof Harald Renz), and Spain (Prof Jose Maria Olaguibel). All this work has been possible thanks to the generosity and hard work of all collaborators, we would like to acknowledge all the members from the survey team: Pilar Rico, Ea Dige, David Bernstein, Margitta Worm, Desiree Larenas, Jean Bousquet, Albrecht Bufe, Victoria Cardona, Hans-Jørgen Malling, Erkki Valovirta and Stefan Vieths.

We are grateful to all the following participating doctors who have already collected data. **Spain Team:** Olaguibel Jose, Tabar Ana, Sanchez Machin Inmaculada, Borja Jesus, Carballada Francisco, De Luque Virginia, Nunez Ramon, Rodriguez Vazquez Virginia, Cardona Victoria, Beitia Jose, Varela Susana, Lobera Teofilo, Linares Tania, Hernandez Dolores, Arenas Luis, Cimarra Mercedes, Ojeda Pedro, Rodriguez Vanessa, Perez Carral Celsa, Marcos Carmen, Fraj Juan, Fernandez Tavora Laureano, Gonzalo Garijo Angela, Moreno Carmen, Ojeda Isabel, Carrillo Teresa, Sanchez Hernandez

Calderón *et al. Clinical and Translational Allergy* 2014, **4**:22
<http://www.ctajournal.com/content/4/1/22>

Page 8 of 8

Cesarea, Rubio Gema, Barjau Concepcion, San Francisco Arturo, Rico Angeles, Ruiz Berta, Jauregui Ignacio, Martin Joaquin, Robledo Teresa, Castro Monica, Ileonart Ramon, Serrano Delgado Pilar, Davila Ignacio, Parra Antonio, Rojas Hijazo Beatriz, Campo Mozo Paloma, Ibanez Paloma, Torres Jaen M^a Jose, Ramos Garcia Tania, Gonzalez Pilar, Rodriguez Idoia, Mosquera Matilde, Kilimajer Jonathan, Antolin Dario. **French Team:** Dominique Basset, Bastide Isabelle, Birnbaum Joelle, Bosse Isabelle, Boudard Icabon, Bouvier Michel, Caillot Daniel, Deschildre Antoine, Epstein Madeline, Etienne Veronique, Gomez Syviane, Grozelier Isabelle, Kanny Gisele, Leppiliez Alain, Leprince Francoise, Letellier Edouard, Nemni Ariane, Perrin Brigitte, Postigo Marie-Amelie, Ridray Catherine, Tardieu Patricia, Thillay Alain, This-Vaissette Christine, Villard-Truc Florence, Guenard. **German Team:** Bubel Petra, Eberle Peter, Hauswald Bettina, Reiber, Thieme Uta, Sperl Annette, Krug Sylvia, Feimer Jan, Junge-Hulsing Bernhard, Wehrmann, Rabe Uta, Foerster Ulriche, Lohse K, Oeter, Brehmer Detlef, Schlenks Christian, Neumann Ulrich, Worm Margitta

Author details

¹Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London, UK. ²Allergy Section, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain. ³Allergy Department, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain. ⁴Allergology Department, Centre de l'Asthme et des Allergies, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau (APHP)-Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Equipe EPAR, F-75013 75571 Cedex 12 Paris, France. ⁵Center for Rhinology and Allergology, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital Mannheim, Wiesbaden, Germany. ⁶Research Centre for Prevention and Health, the Capital Region of Denmark, Glostrup, Denmark. ⁷Department of Clinical Experimental Research, Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark. ⁸Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. ⁹Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Amand de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Sorbonne Universités, UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, 75013 Paris, France.

Received: 3 April 2014 Accepted: 15 July 2014
 Published: 21 July 2014

References

- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ: **Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.** *J Allergy Clin Immunol* 1998, **102**(4 Pt 1):558–562. Review.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT: **Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy.** *N Engl J Med* 1999, **341**(7):468–475.
- Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P: **Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond.** *J Allergy Clin Immunol* 2011, **127**(1):30–38.
- Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA: **Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(5):1288–1296.
- Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD: **Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, **99**(1):82–86.
- Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Rosenblatt CD, Smith LJ, Summers RJ: **Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy.** *J Allergy Clin Immunol* 1986, **77**(6):865–870.
- Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berends K, Bernstein DI: **AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, year 3: what practices modify the risk of systemic reactions?** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013, **110**(4):274–278.
- CSM Update: **Desensitising vaccines.** *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, **293**:948.
- Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC: **Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST).** *J Allergy Clin Immunol* 1987, **79**:660–677.
- Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA: **Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989.** *J Allergy Clin Immunol* 1993, **92**(1 Pt 1):6–15.
- Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: **Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(6):1129–1136.
- Rezvani M, Bernstein DI: **Anaphylactic reactions during immunotherapy.** *Immunol Allergy Clin North Am* 2007, **27**(2):295–307. viii.
- Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Alesina R, Antonicelli L, Asero R, Costantino MT, Longo R, Musarra A, Nettis E, Crivellaro M, Savi E, Massolo A, Passalacqua G: **A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy.** *Clin Exp Allergy* 2009, **39**(10):1569–1574.
- Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P: **Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile.** *Allergy* 2012, **67**(3):302–311.
- Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G: **Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **125**(3):569–574.
- Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham SR: **Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007, **1**, CD001936.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: **Injection allergen immunotherapy for asthma.** *Cochrane Database Syst Rev* 2010, **8**, CD001186.
- Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S: **Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT).** *Allergy* 2011, **66**(6):740–752.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW: **Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, **97**(2):141–148.
- Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN: **Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method.** *Allergy* 2006, **61**(10):1162–1172.
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, Canonica GW: **Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age.** *Chest* 2008, **133**(3):599–609.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, Creticos PJ, Dayer JM, Durham SR, Demoly P, Goldstein RJ, Ishikawa T, Ito K, Kraft D, Lambert PH, Löwenstein H, Müller U, Norman PS, Reisman RE, Valenta R, Valovirta E, Yssel H: **Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, **81**(5 Pt 1):401–405. Review.
- van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Malling HJ, Mygind N, Passali D, Scadding GK, Wang DY: **Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology.** *Allergy* 2000, **55**(2):116–134.
- Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, EAACI, Immunotherapy Task Force: **Standards for practical allergen-specific immunotherapy.** *Allergy* 2006, **61**(Suppl 82):1–20.
- Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, Durham SR, Larenas-Linnemann D, Ledford D, Pawankar R, Potter P, Rosario N, Wallace D, Lockey RF: **Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **132**(1):93–98.
- Medical Dictionary for Regulatory Activities Website. [<http://www.meddra.org>]
- SurveyMonkey Website. [<http://www.surveymonkey.com>]
- Eysenbach G: **Improving the quality of web surveys: the checklist for reporting results of internet e-surveys (CHERRIES).** *J Med Internet Res* 2004, **6**(3):e34.

doi:10.1186/2045-7022-4-22

Cite this article as: Calderón *et al.*: An EAACI "European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI)": the methodology. *Clinical and Translational Allergy* 2014 **4**:22.

Additional File 1-Doctor's Questionnaire (DQ)**Doctor's Questionnaire (DQ)****NOTE: Fill in one D-Q per Doctor, not per center*****1. Personal Doctor Code Identification (assigned by Study Coordinator, information in contact email)*****2. Which is/are your speciality/ties?**☐ Allergy☐ Immunology☐ Pulmonology☐ Pediatrics☐ Dermatology☐ GP☐ ENT

Others (please specify)

***3. Could you please specify your experience in... ?**

Allergy (in years)

Allergen Specific Immunotherapy (in years)

4. What is the affiliation of the patients that you will include in this survey?**☐ Public☐ Private5. What is the approximate number of NEW patients with respiratory allergy that you see per year?*****6. Approximately what percentage (%) of these NEW patients go into Allergen Immunotherapy?**

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
% of New patients	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

***7. How are your prescriptions, expressed in percentage (%), divided between both routes?**

Subcutaneous Immunotherapy

Sublingual Immunotherapy

Confirm doctor identification code

Dear doctor, please be so kind to fill in again your identification code in order to minimize data entry mistakes.
Thanks for your help.

***8. Personal Doctor Code Identification (assigned by Study Coordinator, information in contact email)**

Doctor's Questionnaire (DQ)

***9. Thank you for completing this questionnaire, do you want to submit it?**

- ☐ Yes, when YES is ticked, your questionnaire will be submitted and you will not be able to change any given answer
- ☐ No, when NO is ticked, you will be sent to the first question to review the given answers

Additional File 2-Patient's Questionnaire (PQ)**Patient's Questionnaire (PQ)****NOTE: Only one P-Q per patient**

If you want to enter a patient undergoing 2 or more different SIT treatments, use one patient questionnaire per treatment. Check Handbook v2, p.7

***1. Personal Doctor Code Identification (assigned by Study Coordinator, information in contact email)**

***2. Personal Patient Code Identification (assigned by you at patient's enrolment)**

***3. Patient's age at enrolment**

***4. Patient's gender**

☐ Female

☐ Male

***5. Patient's medical history**

☐ Cardiovascular disease

☐ Previous episode of anaphylaxis

☐ Mastocytosis

☐ No relevant medical history

Any other relevant disease? please specify:

***6. Patient's current allergy history**

☐ Atopic Dermatitis

☐ Chronic Urticaria

☐ Asthma

☐ Drug allergy

☐ Conjunctivitis

☐ Food allergy

☐ Rhinitis

☐ Hymenoptera allergy

Any other relevant allergic disease? please specify:

***7. Is the patient currently having any active treatment?**

☐ Yes

☐ No

Patient's Questionnaire (PQ)

*8. Patient's use of medication

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Beta-blockers | <input type="checkbox"/> Short Acting Beta Agonists (SABA) | <input type="checkbox"/> Sodium cromoglycate |
| <input type="checkbox"/> Inhaled corticosteroids | <input type="checkbox"/> Antileukotrienes | <input type="checkbox"/> MAO Inhibitors |
| <input type="checkbox"/> Nasal corticosteroids | <input type="checkbox"/> Anticholinergics | <input type="checkbox"/> ACE Inhibitors |
| <input type="checkbox"/> Long Acting Beta Agonists (LABA) | <input type="checkbox"/> Antihistamines | <input type="checkbox"/> None |

Any other drug? please specify:

*9. Patient's allergy profile: Tick where suitable for sensitisation diagnosis (SPT and/or specific IgE) and if clinically significant

	SPT>3mm	slgE>0.7kU/L	Clinically significant
Pollen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epithelia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Molds	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hymenoptera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Latex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Other (specify)

*10. Is the patient sensitised to pollen?

☐ Yes

☐ No

11. Indicate which pollens the patient is sensitised to:

- | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Grass | <input type="checkbox"/> Cupressus | <input type="checkbox"/> Parietaria |
| <input type="checkbox"/> Birch | <input type="checkbox"/> Hazel | <input type="checkbox"/> Plantago |
| <input type="checkbox"/> Olive | <input type="checkbox"/> Alder | <input type="checkbox"/> Chenopodium |
| <input type="checkbox"/> Ash | <input type="checkbox"/> Mugwort | <input type="checkbox"/> Saltwort |
| <input type="checkbox"/> Plane tree | <input type="checkbox"/> Ragweed | |

If other, please specify

*12. Has the patient received any Allergen Specific Immunotherapy (SIT) before?

☐ Yes

☐ No

Regarding PREVIOUS Allergen SIT, indicate:

Patient's Questionnaire (PQ)

*13. Which route?

- ☐ Sublingual
 ☐ Subcutaneous
 ☐ Both (in case more than one immunotherapy course)

Regarding PREVIOUS Allergen SIT, indicate:

*14. Its composition:

- | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Grasses | <input type="checkbox"/> Dust Mites | <input type="checkbox"/> Hymenoptera |
| <input type="checkbox"/> Trees | <input type="checkbox"/> Epithelia | <input type="checkbox"/> Latex |
| <input type="checkbox"/> Weeds | <input type="checkbox"/> Molds | <input type="checkbox"/> Food |

*15. Its tolerance:

- ☐ Very Good (no local, no systemic reactions)
☐ Good (only local reactions)
☐ Moderate (local and systemic reactions or systemic reaction only)
☐ Poor (one or more severe systemic reactions)
☐ Very Poor (any anaphylactic shock)

Regarding PREVIOUS Allergen SIT, indicate:

*16. For the previous SLIT performed by the patient, indicate its composition:

- | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Grasses | <input type="checkbox"/> Dust Mites | <input type="checkbox"/> Hymenoptera |
| <input type="checkbox"/> Trees | <input type="checkbox"/> Epithelia | <input type="checkbox"/> Latex |
| <input type="checkbox"/> Weeds | <input type="checkbox"/> Molds | <input type="checkbox"/> Food |

*17. For the previous SLIT performed by the patient, indicate its tolerance:

- ☐ Very Good (no local, no systemic reactions)
☐ Good (only local reactions)
☐ Moderate (local and systemic reactions or systemic reaction only)
☐ Poor (one or more severe systemic reactions)
☐ Very Poor (any anaphylactic shock)

*18. For the previous SCIT performed by the patient, indicate its composition:

- | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Grasses | <input type="checkbox"/> Dust Mites | <input type="checkbox"/> Hymenoptera |
| <input type="checkbox"/> Trees | <input type="checkbox"/> Epithelia | <input type="checkbox"/> Latex |
| <input type="checkbox"/> Weeds | <input type="checkbox"/> Molds | <input type="checkbox"/> Food |

Patient's Questionnaire (PQ)

***19. For the previous SCIT performed by the patient, indicate its tolerance:**

- ☐ Very Good (no local, no systemic reactions)
- ☐ Good (only local reactions)
- ☐ Moderate (local and systemic reactions or systemic reaction only)
- ☐ Poor (one or more severe systemic reactions)
- ☐ Very Poor (any anaphylactic shock)

CURRENT Allergen Specific Immunotherapy treatment

***20. For the current Allergen SIT, indicate the year of onset of the allergic disease (YYYY)**

***21. Date (DD/MM/YYYY) when the first dose of the current Allergen SIT was administered**

***22. Composition of current Allergen SIT**

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Grass (or grass mix) | <input type="radio"/> Weed |
| <input type="radio"/> Tree (or tree mix) | <input type="radio"/> Epithelia |
| <input type="radio"/> Mites (or mite mix) | <input type="radio"/> Mixture (Non-taxonomically related allergens) |
| <input type="radio"/> Alternaria (other molds are excluded) | |

Other (please specify)

Current Allergen Specific Immunotherapy treatment

***23. Number of allergens included in current Allergen SIT mixture**

- ☐ Two ☐ Three ☐ More

***24. Who will administrate Allergen SIT in this patient?**

- ☐ Physician ☐ Nurse ☐ Self administration

Others (please specify)

***25. What is the administration route in the current Allergen SIT?**

- ☐ Subcutaneous ☐ Sublingual

Current Allergen Specific Immunotherapy treatment

Patient's Questionnaire (PQ)

*26. Which type of extract?

☐ Natural

☐ Allergoid

Current Allergen Specific Immunotherapy treatment

*27. What type of formulation?

☐ Drops

☐ Tablets

*28. Type of up-dosing schedule

☐ Conventional

☐ Cluster

☐ Rush

*29. State the frequency of doses given during maintenance per month:

☐ Daily

☐ Each 48 hours

☐ Weekly

☐ Every two weeks

☐ Monthly

*30. Current Allergen SIT is followed to which schedule?

☐ Perennial

☐ Co-seasonal

☐ Pre-seasonal

☐ Pre/Co-seasonal

*31. How many months of Allergen SIT is planned to be given in a year?

*32. Use of premedication for current Allergen SIT?

☐ Antihistamines

☐ Corticosteroids

☐ None

Other (please specify)

Confirm doctor and patient identification code

Dear doctor, please be so kind to fill in again your and the patient identification code in order to minimize data entry mistakes.
Thanks for your help.

*33. Personal Doctor Code Identification (assigned by Study Coordinator, information in contact email)

*34. Personal Patient Code Identification (assigned by you at patient's enrolment)

*35. Thanks for completing this questionnaire, do you want to submit?

☐ Yes, when YES is ticked, your questionnaire will be submitted and you will not be able to change any given answer

☐ No, when NO is ticked, you will be sent to the first question to review the given answers

Additional File 3-Systemic Adverse Reactions' Questionnaire (RQ)

Systemic Adverse Reactions' Questionnaire (RQ)	
ONLY Adverse Reactions (those events that you consider caused by AIT)	
*1. Personal Doctor Code Identification (assigned by Study Coordinator, information in contact email)	
<input type="text"/>	
*2. Personal Patient Code Identification (assigned by you at patient's enrolment)	
<input type="text"/>	
*3. Patient's age at enrolment	
<input type="text"/>	
*4. Patient's gender	
<input type="radio"/> Female	<input type="radio"/> Male
*5. At which phase was the Adverse Reaction reported?	
<input type="radio"/> Up-dosing (increasing dose)	
<input type="radio"/> Maintenance	
*6. Indicate the date when the reported adverse reaction was started (DD/MM/YYYY)	
<input type="text"/>	

Systemic Adverse Reactions' Questionnaire (RQ)

*7. Type of Adverse Reaction according to the MedDRA Classification for Systemic Reactions:

NOTE 1: ONLY Systemic Adverse Reactions will be recorded (Symptoms at application and/or injection site will NOT be considered)

NOTE 2: According to symptoms reported, further classifications will be done (ie. anaphylactic reaction...)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Abdominal pain | <input type="checkbox"/> Flushing (Generalised flushing) |
| <input type="checkbox"/> Angioedema (Deeper swelling of skin/mucosa; single or multiple sites. Could not be well circumscribed & not itchy) | <input type="checkbox"/> Generalised erythema |
| <input type="checkbox"/> Asthma | <input type="checkbox"/> Headache |
| <input type="checkbox"/> Blood pressure decreased (Suspicion of hypotension, but blood pressure not measured) | <input type="checkbox"/> Hypotension (Blood pressure measured Systolic < 90mmHg or > 30% below baseline value) |
| <input type="checkbox"/> Bronchospasm | <input type="checkbox"/> Laryngeal oedema (Objective glottic or vocal cord oedema) |
| <input type="checkbox"/> Chest discomfort | <input type="checkbox"/> Loss of consciousness |
| <input type="checkbox"/> Chest tightness | <input type="checkbox"/> Nausea |
| <input type="checkbox"/> Conjunctivitis allergic (Eye swelling, pruritus, hyperaemia) | <input type="checkbox"/> Pruritus generalized |
| <input type="checkbox"/> Cough | <input type="checkbox"/> Rhinitis allergic (Rhinorrhoea, Sneezing, nasal congestion/itching) |
| <input type="checkbox"/> Diarrhoea | <input type="checkbox"/> Sensation of foreign body |
| <input type="checkbox"/> Dysphagia (Swallowing difficulty/disorder) | <input type="checkbox"/> Syncope (Vasovagal, fainting) |
| <input type="checkbox"/> Dysphonia (Voice alteration) | <input type="checkbox"/> Tachycardia (Significant increase of the cardiac rhythm) |
| <input type="checkbox"/> Dyspnoea | <input type="checkbox"/> Urticaria (Generalized/local urticaria. wheals, hives) |
| <input type="checkbox"/> Dizziness | <input type="checkbox"/> Vomiting |
| <input type="checkbox"/> Erythema (Not at injection/application site but localised abnormal redness of the skin without any raised lesions) | <input type="checkbox"/> Wheezing |
| <input type="checkbox"/> Fatigue | |

Other, please specify (If this reaction occurred in a patient undergoing 2 or more different SIT treatments, all included in this study, please enter the composition of the extract that has caused the reaction in this free text box)

*8. Please record medication used to treat the reaction

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Adrenaline/ epinephrine intramuscular | <input type="checkbox"/> Beta 2 agonists |
| <input type="checkbox"/> Adrenaline/ epinephrine intravenous | <input type="checkbox"/> Cardiopulmonary resuscitation |
| <input type="checkbox"/> Adrenaline/ epinephrine subcutaneous | <input type="checkbox"/> Fluid (saline) |
| <input type="checkbox"/> Antihistamines intramuscular | <input type="checkbox"/> Fluid (expanders) |
| <input type="checkbox"/> Antihistamines intravenous | <input type="checkbox"/> Glucagon |
| <input type="checkbox"/> Antihistamines oral | <input type="checkbox"/> Oxygen |
| <input type="checkbox"/> Corticosteroids intramuscular | <input type="checkbox"/> Transfer to intensive care unit treatment |
| <input type="checkbox"/> Corticosteroids intravenous | <input type="checkbox"/> Vasopressin |
| <input type="checkbox"/> Corticosteroids oral | <input type="checkbox"/> None |

If Others, please specify

Systemic Adverse Reactions' Questionnaire (RQ)

*9. Severity of reaction

- ☐ Mild (Symptoms that don't interfere with daily activities)
- ☐ Moderate (Strong symptoms that interfere regularly in daily activities)
- ☐ Severe (Unacceptable symptoms that interfere considerably in daily activities)

*10. Seriousness of reaction

- ☐ No
- ☐ Yes (Death, life-threatening [risk of death at the time of the event, it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe], requires in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or a congenital anomaly/birth defect; Medical and scientific judgment considered serious reactions)

*11. Causality of Adverse Reaction (relationship to administration of SIT):

- ☐ YES, Possible (causal relationship to SIT is reasonable and cannot be dismissed)
- ☐ NO, Unlikely (likely related to another etiology than SIT; i.e. other drugs or underlying disease)

*12. Have you identified any cofactor(s) influencing the Adverse Reaction?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Exercise | <input type="checkbox"/> Uncontrolled asthma |
| <input type="checkbox"/> Anti-inflammatory drugs | <input type="checkbox"/> Oral mucosa problem |
| <input type="checkbox"/> Infection | <input type="checkbox"/> None |
| <input type="checkbox"/> Exposure to allergen(s) | |

If Others, please specify

*13. Elapsed time from last Allergen SIT administration to the Systemic Adverse Reaction

Days

Hours

Minutes

*14. The Systemic Adverse Reaction lasted:

Days

Hours

Minutes

*15. Outcome of Systemic Adverse Reaction

*16. After the Adverse Reaction, has the Allergen SIT been discontinued?

- ☐ Yes ☐ No

Systemic Adverse Reactions' Questionnaire (RQ)	
*17. Did you modify the schedule?	
<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No
*18. Which modification did you apply?	
<input type="radio"/> Same dose repeated	<input type="radio"/> Reduction >50% of dose in next administration
<input type="radio"/> Reduction ≤50% of dose in next administration	<input type="radio"/> Started again
Other (please specify)	
<input type="text"/>	
Confirm doctor and patient identification code	
Dear doctor, please be so kind to fill in again your and the patient identification code in order to minimize data entry mistakes. Thanks for your help.	
*19. Personal Doctor Code Identification (assigned by Study Coordinator, information in contact email)	
<input type="text"/>	
*20. Personal Patient Code Identification (assigned by you at patient's enrolment)	
<input type="text"/>	
*21. Thanks for completing this questionnaire, do you want to submit?	
<input type="radio"/> Yes, when YES is ticked, your questionnaire will be submitted and you will not be able to change any given answer	
<input type="radio"/> No, when NO is ticked, you will be sent to the first question to review the given answers	

12.2

European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a Real-Life Clinical Assessment.

Moisés A Calderón‡, Carmen Vidal‡, Pablo Rodríguez del Río‡, Jocelyne Just, Oliver Pfaar, Ana I Tabar, Inmaculada Sánchez-Machín, Petra Bubel, Jesus Borja, Peter Eberle, Rainer Reiber, Michel Bouvier, Alain Lepelliez, Ludger Klimek and Pascal Demoly on behalf of the EASSI Doctors' Group

‡Joint first authors

Allergy. 2016 Oct 8. doi: 10.1111/all.13066.

Received Date : 08-Jun-2016

Revised Date : 23-Aug-2016

Accepted Date : 05-Oct-2016

Article type : Original Article: Epidemiology and Genetics

Handling AE: Thomas Bieber

European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a Real-Life Clinical Assessment.

Moisés A Calderón^{1†}, Carmen Vidal^{2†}, Pablo Rodríguez del Río^{3†}, Jocelyne Just⁴, Oliver Pfaar⁵, Ana I Tabar⁶, Inmaculada Sánchez-Machín⁷, Petra Bubel⁸, Jesus Borja⁹, Peter Eberle¹⁰, Rainer Reiber¹¹, Michel Bouvier¹², Alain Lepelliez¹³, Ludger Klimek¹⁴ and Pascal Demoly¹⁵ on behalf of the EASSI Doctors' Group

¹Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London, UK.

²Allergy Department, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain.

³Allergy Section, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain.

⁴Service d'Allergologie, Centre de l'Asthme et des Allergies. Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau (APHP)-Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR-S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Equipe EPAR, Paris, France.

⁵Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Germany, and Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Universitätsmedizin Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany.

⁶Allergy Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain.

⁷Allergy Management Unit, Hospital del Tórax, Complejo Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain.

⁸Ear, Nose and Throat Practice, Lutherstadt, Eisleben, Germany

⁹Allergy Section, Hospital General Universitario, Ciudad Real, Spain.

¹⁰Allergy Center, Wilhelmshöher Allee 109, Kassel, Germany.

¹¹Otorhinolaryngology and Allergology Center Schorndorf-Nord, Germany.

¹²Allergology and Immunology Clinique, University Claude Bernard Lyon, France.

¹³Medical practitioner 26 rue Jules Méline, Compiègne, France.

¹⁴Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Germany.

¹⁵Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Sorbonne Universités, UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, Paris, France.

[†]Joint first authors.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/all.13066

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Address for correspondence:

m.calderon@imperial.ac.uk
Section of Allergy and Clinical Immunology,
Imperial College London, National - Heart and Lung Institute,
Royal Brompton Hospital, London, UK

Conflicts of Interest:

Calderon MA: Honoraria for lectures from ALK, Merk, Stallergenes-Greer, and Allergopharma. Advisor to ALK and Hal.

Vidal C: Honoraria for lectures from ALK, Stallergenes-Greer, Allergopharma and Leti.

Rodríguez del Río P: None.

Just J: Consultant to ALK and speaker for Stallergenes-Greer and ALK

Pfaar O: Grants and personal fees from ALK, Allergopharma, Stallergenes-Greer, HAL-Allergy, Allergy Therapeutics/ Bencard Allergie, Lofarma, Biotech Tools SA, LETI Pharma and Novartis. Grants from Biomay, Nuvo and Circassia. Personal fees from MEDA, Anergis, Sanofi, Mobile Chamber Experts (a GA2LEN Partner) and Pohl-Boskamp.

Tabar A: Honoraria for lectures from ALK, Stallergenes, Glaxo, Novartis, Mundipharma and Leti.

Sanchez-Machin I: None.

Bubel P: None.

Borja J: None.

Eberle P: None.

Reiber R: Honoraria for studies and lectures from ALK, Bionorica, Biotech, Leti, Lofarma, Medice, Nuvo and Stallergenes-Greer.

Bouvier M: Grants for ALK, Stallergenes-Greer, Chiési and Mundi Pharma.

Lepelliez A: None.

Klimek L: Research grants for his institution and/or personal fees for lecturing/speakers bureau, educational material, consultancy or travel from ALK, Allergopharma, Bionorica, Stallergenes-Greer, HAL, Allergy Therapeutics/Bencard, Biomay, Circassia, Cytos, Curalogic, Lofarma, MEDA, MSD, Novartis Leti, Roxall and GlaxoSmithKline.

Demoly P: Is a consultant and a speaker for Stallergenes-Greer, Circassia, ALK, Thermofisher Scientific and Chiesi, and was a speaker for Merck, Astra Zeneca, Pierre Fabre Médicaments, Menarini, Allergopharma and GlaxoSmithKline.

Short title: European Survey on Systemic Adverse Reactions in Allergen Immunotherapy

ABSTRACT

Background. Outside clinical trials, data on systemic reactions (SRs) due to allergen immunotherapy (AIT) are scarce.

Methods. A prospective, longitudinal, web-based survey of “real-life” respiratory allergen immunotherapy (AIT) clinical practice was conducted in France, Germany and Spain. SRs were recorded and coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) and risk factors associated with SRs were identified.

Results. A total of 4,316 patients (corresponding to 4,363 ongoing courses of AIT) were included. 109 SRs were recorded, and 90 patients (2.1%) presented at least one SR. Most of the SRs occurred in subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT) (89%, n=97). The most frequently reported symptoms were urticaria, rhinitis, dyspnoea and cough. Respiratory symptoms appeared before skin symptoms. Most SRs occurred during the up-dosing phase (75.8%) and were mild in severity (71.6%). Intramuscular adrenaline was administered in 17 SRs but only 65% of these were subsequently classified as anaphylaxis. Independent risk factors for SRs during SCIT were: the use of natural extracts (odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)]=2.74 [1.61-4.87]; p=0.001), the absence of symptomatic allergy medications (1.707 [1.008-2.892], p=0.047), asthma diagnosis (1.74 [1.05-2.88], p=0.03), sensitization to animal dander (1.93 [1.21-3.09]; p=0.006) or pollen (1.16 [1.03-1.30]; p=0.012), and cluster regimens (vs. rush) (4.18 [1.21-14.37]; p=0.023). A previous episode of anaphylaxis increased the risk for anaphylaxis in SCIT (OR [95%CI]=17.35 [1.91-157.28]; p=0.01).

Conclusion. AIT for respiratory allergy is safe, with a low number of SRs observed in real-life clinical practice. A personalized analysis of risk factors could be used to minimize SRs.

Key words: allergen immunotherapy; allergoid; asthma; risk factor; systemic reaction.

INTRODUCTION

The safety profile of allergen immunotherapy (AIT) has been thoroughly documented in well-designed clinical studies (1-3). However, data on systemic reactions (SRs) due to respiratory AIT in “real-life” clinical practice are scarce (4-8).

Several retrospective, cross-sectional surveys on SRs due to subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT) have been conducted in the USA. In a four-year survey (9, 10) of 23.3 million injection visits, the SR rate was 0.1% of visits. 97% of these SRs were classified as mild or moderate in severity. In line with the results of previous surveys in the USA (11), the incidence of severe SRs was approximately 1 in a million injections.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Reliable interstudy comparisons are prevented by marked methodological heterogeneity with regard to terminologies, survey design (prospective vs. retrospective), collection bias and diversity in clinical practice parameters (9-13).

In view of these various factors, the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)'s Immunotherapy Interest Group initiated a pilot, prospective, web-based survey of a group of patients receiving either SCIT or sublingual allergen immunotherapy (SLIT). The survey was designed to determine (i) the proportion of patients experiencing at least one SR, (ii) the incidence of SRs and, (iii) possible risk factors for SRs (14). To harmonise reporting and analysis, SRs were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (15).

METHODS

Survey Design. This was a prospective, longitudinal, web-based survey conducted from September 1st, 2012, to February 28th, 2014, in three European countries (France, Germany and Spain.) Extensive details of the study's design and procedures have been published elsewhere (14).

The patient inclusion criteria were as follows: adults or children with IgE-mediated respiratory allergy to pollen, house dust mites, *Alternaria* and/or animal dander, about to initiate AIT. Patients were recruited on the day that they received their first dose of either SCIT or SLIT, in accordance with real-life clinical practice. Patients undergoing AIT for allergies to venom, moulds other than *Alternaria* or food components were not included in the survey.

In order to harmonize the reporting of SRs in the survey, a list of 31 symptom terms was extracted from the MedDRA dictionary (15). Three questionnaires were built: (i) the physician questionnaire, (ii) the patient questionnaire and (iii) the SR questionnaire (14). Participating physicians used the SurveyMonkey® online instrument to submit information directly to an anonymized central database (16). In each country, a designated national coordinator was responsible for recruiting at least 30 physicians.

Ethics. The survey complied with national and European ethical and regulatory requirements (including data protection). Each national coordinator was responsible for obtaining study approval from the appropriate national or local independent ethics committee.

Statistical analysis. The odd ratio (OR) [95% confidence interval (CI)] was calculated in univariate and multivariate analyses. Intergroup comparisons were performed with Fisher's exact test or Student's T test. A multivariate predictive analysis was performed using logistic regression with stepwise selection. The occurrence of an

This article is protected by copyright. All rights reserved.

SR was considered as independent variable. P values below 0.05 were considered to be statistically significant. All statistical analyses were performed with SPSS software (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

RESULTS

Characteristics of the participating physicians

One hundred and twelve physicians (48.2% from Spain, 30.4% from France and 21.4% from Germany) voluntarily took part in the survey. All 112 filled out the physician's questionnaire but only 95 (84%) recruited at least one patient. 94.6% of the 112 physicians identified themselves as "allergists" and reported a mean \pm standard deviation of 19.9 ± 8.4 years of clinical experience in allergy. The physicians estimated that they saw an average of 450 new patients with respiratory allergy per year, and that approximately 35% of these were candidates for AIT. There was no correlation between the physicians' years of experience and their tendency to prescribe AIT. A preference to prescribe SCIT (62.2%) over SLIT (37.8%) was noted in Spain and Germany, although SLIT was more frequently prescribed in France. 49.1% of the physicians worked exclusively in public-sector hospitals (Spain: 68%; Germany: 37.5%; France: 26.5%), 24.1% worked exclusively in private-sector clinics, and 26.8% worked in both.

Characteristics of the participating patients

A total of 4,363 different courses of AIT (AIT-treatments) were initiated and monitored in 4,316 patients (663 in France, 756 in Germany and 2,897 in Spain), with a mean follow-up period of 12.7 ± 3.37 months. 4,270 patients had received a single course of AIT; 45 had two courses and 1 patient had received three courses with different allergen compositions. The number of AIT-treatments included was 2,917 in Spain (1.3% of which involved patients receiving more than one treatment), 759 in Germany (more than one treatment: 0.8%) and 687 in France (more than one treatment: 7.0%).

Demographic and clinical data. The survey populations in each country had a similar gender distribution. The mean age was 26.4 ± 14.3 years (**Table 1**). France reported the highest percentage of patients below the age of 18. Although the majority of patients had no relevant medical history, 143 patients (3.3%) were being treated for concomitant non-allergic conditions. Twelve patients (0.3%) had taken beta blockers while receiving AIT. Patients had allergic asthma and rhinitis with or without (w/wo) conjunctivitis (49.5%), rhinitis w/wo conjunctivitis but not asthma (47.3%), asthma only (3%) and conjunctivitis only (0.3%). The mean age at the onset of allergic disease was 18.7 ± 12.8 . The mean time interval between disease onset and initiation of AIT was 7.9 ± 7.9 years.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

At inclusion, 2,067 patients (47.9%) were taking one or more types of symptomatic allergy medication: 90.3% of these patients were taking a symptomatic medication for rhinitis (antihistamines: 82.4%; nasal corticosteroids: 68.5%) and 57.3% of these patients were taking a symptomatic medication for asthma (inhaled corticosteroids: 36.9% of patients; long-acting beta agonists (LABAs) 23.8%; short-acting beta agonists: 33%; oral leukotriene receptor antagonists: 13.9%). Asthmatic patients receiving AIT for perennial allergens were stratified as having very mild, untreated asthma (7.3%), intermittent asthma treated with inhaled corticosteroids (56.6%), and persistent asthma treated with inhaled corticosteroids (plus LABAs, in some cases) (36.1%).

Sensitization patterns. Skin prick tests were the most frequently applied tests of sensitization status (in 99.5% of patients). Serum specific IgE assays were used in 73.4% of patients. Pollen was the most prevalent allergen in terms of both sensitizations *per se* and clinically relevant sensitizations. Polysensitization was reported in 45.7% of the patients; 32.7% of the survey population were sensitized to two allergens and 13.4% were sensitized to three or more allergens. Sensitization to both pollen and house dust mites was the most frequently reported polysensitized profile (reported in 8.6% of the survey population).

Sensitization to two or more types of pollen was observed in 62.7% of the pollen-sensitized patients. Sensitization to three or more different pollen species in 20.3% patients; of the latter, 81.2% were sensitized to grass pollen, 32.4% were sensitized to olive pollen and 24.6% were sensitized to birch pollen. Olive sensitization was most frequent in Spain (92.1% of all pollen-sensitized patients) and birch pollen sensitization was most frequent in France and Germany (84.2% of all pollen-sensitized patients). Sensitization to other tree pollens such as cypress, hazel and plane were detected in 17.2%, 11.3% and 10.2% of the surveyed patients, respectively. With regard to weeds, 10.2% of the surveyed patients were sensitized to plantain pollen was 10%, and fewer than 10% were sensitized to pellitory-of-the-wall, mugwort or lambsquarter pollen.

Allergen Immunotherapy

Previous AIT. In the survey population as a whole, 755 (17.5%) patients had previously received AIT as SCIT (66%), SLIT (30%) or both (4%). In general, patients reported good or very good tolerance of previous AIT. Among patients having previously undergone SCIT, 84% chose the same administration route while only 40% of those with previous SLIT chose the same administration route. The most frequently prescribed previous AIT was for grass pollen (51.3%) and mites (33.6%). Just over half the patients (53.3%) started on a course of AIT with the same allergen source as before, 24.6% received both the previously used allergen and another allergen, and 21.9% of patients were treated with a different allergen source.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Current AIT composition. The majority of AIT preparations (89.4%, 3902 out of 4363) included a single allergen source. The percentage of patients undergoing AIT with two or more allergen sources was significantly higher in Spain than in France and Germany ($p<0.001$). AIT was primarily prescribed for allergy to pollen ($n=1810$, 41.5%) or mites ($n=1772$, 40.6%). Physicians with less than 10 years of experience in the field of allergy were significantly more likely to prescribe AIT with two or more allergen sources ($p<0.001$). Physicians working in both private and public institutions were less likely ($p<0.05$) to prescribe AIT mixtures than those working exclusively in private or public institutions.

Current AIT route and type of extract used. Overall, SCIT was more frequently prescribed than SLIT (3398 treatments, 77.9%, vs. 965, 22.1%, respectively). SCIT was preferred in Spain (93.7%) and Germany (73.3%), whereas SLIT was preferred in France (84.3%) ($p<0.0001$).

For SCIT, 50.2% of treatments were based on natural allergen extracts and 49.8% were based on allergoids. The latter were used significantly more frequently in Germany than in Spain or France. There were no significant differences in the use of natural allergens vs. allergoids as a function of the patient's age.

For SLIT, drops (72.5%) were more commonly used than tablets (27.5%). Drops were preferred in 88.9% of patients in France, 28.6% of patients in Germany and 69.4% in Spain. Tablets were less frequently prescribed in patients aged under 12 ($p<0.01$).

AIT administration, schedules and follow-up time. SCIT was administered by a physician (19.9%) or by a nurse under a physician's supervision (79.8%), while SLIT was mostly (self-)administered by the patient or legal guardian (87.4%). The first dose of SLIT was administered under the supervision of a physician or a nurse in 12.6% of cases. Premedication was used in 16% of the survey population (with antihistamines, in 93.7% of cases). The proportion of premedicated patients did not differ when comparing SCIT with SLIT.

Conventional (46.8%), cluster (36.8%) and rush (16.4%) schedules were used for SCIT up-dosing. Cluster schedules were more common in Spain (53.4%), and conventional schedules were more common in France and Germany (in 98% and 75.8% of cases, respectively). Rush up-dosing schedules were more frequently used for SCIT with allergoids, whereas conventional and cluster regimens were more frequently preferred for SCIT with natural allergens.

When considering SLIT regimens, 63% were perennial while 32.6% were pre- and co-seasonal, 2.6% were pre-seasonal and 1.8% were co-seasonal. For SLIT drops, 67.7% of the patients followed a continuous regimen and 29% followed a pre- and co-seasonal regimen. These figures were respectively 50.6% and 42.3% for SLIT

This article is protected by copyright. All rights reserved.

tablets. SLIT drops were administered daily in 60.7% of cases and every other day in 39.3%. These figures were respectively 98.9% and 1.1% for SLIT tablets.

We estimate that a total of 57,463 SCIT doses and 259,800 SLIT doses were administered during the survey period.

Systemic adverse reactions during AIT

Descriptive analysis of SRs. When considering a total of 4363 patient-treatments (PT), 90 (2.1%) presented at least one SR. We observed 109 SRs, of which 88% (97/109) were SCIT-related and 11% (12/109) were SLIT-related. The frequency of SRs did not differ greatly from one country to another: 1.7% in France (13 SRs and 12 PTs), 2.4% in Germany (25 SRs and 18 PTs) and 2.1% in Spain (71 SRs and 60 PTs). SRs were less frequent when AIT was prescribed by physicians with 21 to 30 years of experience. The frequency of SRs did not vary significantly by gender. SRs were more frequent in children (under-18s) than in adults. However, German patients having experienced SRs were significantly older (36.7 ± 17.8 years) than their Spanish or French counterparts (26.5 ± 11.9 and 25.6 ± 13.9 years, respectively) ($p=0.017$). After taking into account the length of follow-up of the surveyed patients, the frequency of SRs was estimated at 0.023 per patient and per year.

With regard to the time of AIT administration, 41.3% (45/109) SRs appeared within 30 minutes, 8.3% (9/109) appeared between 30 to 60 minutes later, 14.7% (16/109) appeared between 60 to 120 minutes later and 35.8% (39/109) appeared more than 120 minutes later.

According to the MedDRA classification, urticaria was the most frequent symptom (followed closely by rhinitis and dyspnoea) (**Table 2 and Figure 1**). The most frequently reported SRs occurring within 30 minutes of AIT administration were bronchospasm, general disorders, vascular disorders, flushing and foreign body sensation in the throat. Skin disorders in general and urticaria in particular were frequently observed after 60 and even 120 minutes. The frequencies of isolated symptoms and SOC as a function of the time to onset are described in detail in Table 2. The duration of the SR was widely distributed: 19% of the SRs lasted for less than an hour, 29% lasted up to 3 hours, 24% lasted up to 24 hours and 28% lasted for more than 24 hrs.

The physicians mainly used antihistamines and corticosteroids to treat SRs (**Figure 2**). Although intramuscular adrenaline was administered in 17 SRs, only 65% of these reactions were subsequently classified as anaphylaxis.

Most of the SRs occurred during the up-dosing phase (75.8%, 72/109). In terms of severity, most of the SRs were mild (71.6%, 78/109), and only 3.7% (4/109) were classified as severe SRs. Four severe SRs were recorded (2 in the up-dosing phase and 2 in the maintenance). None of the severe SRs were classified as serious.

After resolution of the SRs, 80.7% of the patients continued to receive AIT. In the remaining 19.3% (including those affected by the four severe SRs), AIT was withdrawn. When considering patients who continued to receive AIT, 60.2% changed their schedule (52.9% used the same dose, 35.8% reduced the dose by less than 50%, 7.5% decided to start the up-dosing phase from the beginning, and 3.8% reduced the dose by more than 50%).

Analysis of risk factors for SRs.

In univariate analyses, two groups of risk factors were identified: those related to patient characteristics and those related to AIT modalities (**Table 3**).

In the first group, a diagnosis of asthma was associated with the occurrence of SRs. There were 59 SRs in asthmatics (2.6%) and 31 in non-asthmatics (1.5%) (OR [95%CI]=1.74 [1.12-2.70]; $p=0.015$). Furthermore, patients sensitized to animal dander (OR [95%CI]=1.93 [1.26-2.97]; $p=0.003$) or pollen (1.85 [1.08-3.15]; $p=0.02$) were significantly more likely to experience SRs. In contrast, patients sensitized to mites were significantly less likely to experience SRs (OR [95%CI]=0.55 [0.36-0.85]; $p=0.007$).

In the second group of factors, the AIT administration route was associated with the occurrence of SRs. 89% of the SRs occurred after SCIT (OR [95%CI]=2.06 [1.09-3.89], $p=0.02$) and 11% occurred after SLIT (0.48 [0.25-0.91], $p=0.02$). The AIT phase also appeared to have an influence: a significantly higher number of SRs were reported during SCIT up-dosing ($p<0.001$). In general, SRs were more likely to be associated with cluster and conventional SCIT up-dosing schedules than with rush schedules ($p=0.007$).

Furthermore, infections ($n=5$ SRs), natural exposure to allergens ($n=4$) and physical exercise ($n=1$) were identified as associated factors for 10 SRs.

Multivariate regression analyses revealed that the following variables (listed in the order in which they automatically entered the equation) were significantly associated with a greater risk of an SR during SCIT: (i) administration of natural extracts ($p=0.001$ vs. allergoids), (ii) the absence of symptomatic allergy medications ($p<0.001$), (iii) sensitization to two or more types of pollens ($p=0.01$), (iv) a cluster up-dosing schedule ($p=0.02$ vs. rush schedules), (v) sensitization against animal dander, irrespective of the AIT composition ($p=0.006$), and (vi) a diagnosis of asthma ($p=0.03$) (**Table 4**). According to the relative weight of each variable, we developed an equation to estimate the risk of an SR in a given patient on AIT (**Table S1**).

The multivariate regression model was also applied to anaphylaxis. The most relevant factors (with regard to increased risk) were found to be (i) a previous episode of anaphylaxis and (ii) the use of a cluster up-dosing schedule (**Table 4**). This multivariate regression model was not used to analyze SLIT, due to the low number of SRs in this treatment group. However, the application of decision trees enabled us to quantify the relative risk associated with some of the variables such as sensitization to two or more types of pollen..

DISCUSSION

In the present international survey, we collected information on SRs related to AIT (either SCIT or SLIT) and coded the reactions according to the harmonized, well-defined MedDRA-based terminology (15). Our approach differed from other previous surveys because (i) we used a prospective, observational, multicentre, web-based questionnaire to assess real-life settings, (ii) all participating physicians were instructed to report symptoms or SRs using the same terminology in English, and (iii) we sought to identify risk factors for SRs.

We have collected data on a total of 109 AIT-related SRs in 90 patients out of a total of 4,363 PTs (2.1% overall; 2.4% for SCIT and 1.1% for SLIT) for a mean period of 12.7 ± 3.3 months. Our findings are in agreement with previous reports on the frequency of SRs (ranging from 1.9% (17) to 4.7% (18) for SCIT and from 0.1% to 0.84% (19) for SLIT).

According to published reports from well-powered clinical trials of SCIT (20) and SLIT (19, 21-23), SRs most frequently reported within 30 minutes were bronchospasm, general disorders, vascular disorders, flushing and foreign body sensation in the throat. Skin disorders, particularly urticaria, were more frequently observed after 60 minutes. The fact that 59% of the SRs appeared more than 30 min after AIT administration underpins the emphasis placed on this topic by the current practice parameters, which have suggested extending the observation period in some cases (24). It is important to note that the SRs were predominantly mild (71.6%). As expected, most of the SRs (75.8%) occurred during the up-dosing phase (9, 24).

Anaphylaxis occurred in 20 SRs (18.3%) but even though intramuscular adrenaline was administered in 17 SRs, only 65% of them were considered anaphylaxis. This use of adrenaline as the first-choice, real-life treatment for anaphylaxis raises concerns about the dissemination and implementation of the various anaphylaxis guidelines published by the World Health Organization and national bodies (25-27).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Even after having suffered a SR, 80.7% of the affected continued receiving AIT. This high proportion might reflect the patients' and physicians' interest in AIT and their understanding of AIT's efficacy (28).

Factors that might alert the physician to an increased risk of SRs before he/she initiates AIT in a given patient were identified:

- (i) Type of extract. We found that natural (non-modified or native) extracts increased the risk by a factor of three with respect to chemically modified allergen extracts (allergoids). This finding correlates with data from the Paul-Ehrlich Institute (collected between 1991 and 2000) from which the incidence of SRs was calculated to be higher for natural allergen extracts than for allergoids (29, 30).
- (ii) Absence of symptomatic medications (for either the allergic condition or a non-allergic disease). This could be related to the disease severity and the need for proper symptom control prior to initiation of AIT (31, 32)
- (iii) Up-dosing schedule. Rush schedules were less strongly associated with SRs. Although contradictory data have been published (33-35), these differences could be due to the type of extract associated preferentially with each protocol.
- (iv) Sensitization to animal dander or pollen, regardless of whether or not these allergens were present in the AIT formulation used. These findings emphasized the importance of correct patient selection. The physicians should consider the patient's polysensitization status, allergic profile, the intensity of exposure to aero-allergens and the severity of allergic disease prior to initiation of AIT. These aspects should be evaluated in detail in well-powered clinical studies.
- (v) Asthma. In our survey population, asthmatic patients had a two-fold greater risk of SRs and a three-fold greater risk of anaphylaxis (compared with non-asthmatics). Most of the asthmatic patients included in the survey had intermittent or mild asthma, and were supposed to have had their asthma well under control while receiving AIT. However, given that 52.5% of the surveyed population was asthmatic and there was no pharmacological intervention, a certain level of "not well-controlled asthma" could be expected in real-life settings. Furthermore, the presence of asthma *per se* (as a more severe medical condition than rhinitis) might explain the higher incidence of SRs (7, 36, 37).

Although the present survey was not sufficiently powered to determine the relevance of AIT mixtures, we did not identify these preparations as risk factors for SRs (38-40). Moreover, the great majority of patients (90%) received AIT with one allergen source in accordance with current European guidelines.

The mean time interval between symptom onset and AIT initiation was eight years. This long period of time should be put into context with regard to national differences in social security systems, patient referral processes, levels of awareness of AIT as a therapeutic intervention and the false beliefs about AIT (28).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

The inclusion of only three countries, the unmatched SCIT-SLIT population, and the short follow-up period could be considered as study limitations. These aspects were due to practical, ethical and logistic obstacles in other countries invited to participate in the survey. We are aware of inter-country differences and the difficulties in interpreting results in patients with different allergen extracts, AIT routes and regimens; however, these limitations can be set against the high number of patients included in the present survey. The large number of included patients/profiles also enabled us to determine the main risk factors for the occurrence of SRs. Web-based survey questionnaires are known to reduce clinician-centre biases (14,41).

Our present results show that it is possible to use the harmonised MedDRA terminology to collect data in multicentre, multinational surveys of real-life clinical practice. The survey constitutes a major step forward in the collection of data for a safety registry that would enable academics, health authorities and industry to exchange and analyse AIT data from clinical settings (6, 14).

In conclusion, AIT for respiratory allergy seems to be safe (in trained hands), with a low incidence of SRs - even during SCIT. We suggest that the personalized, early identification of risk factors, proper patient selection, and appropriate AIT allergen sources and schedules will minimize the occurrence of SRs. Lastly, we hope this initiative will encourage and facilitate the design of Europe-wide safety data registries for AIT in real-life clinical settings.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to acknowledge the sponsorship and support of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, and especially the Academy's leaders Professor Antonella Muraro, Professor Nikos Papadopoulos and Professor Cezmi Akdis.

Throughout the project, we have the continuous support of the national societies for allergy in France (represented by Professor Benoit Wallaert), Germany (represented by Professor Harald Renz) and Spain (represented by Professor Jose Maria Olaguibel).

We would also like to thank Dr Pilar Rico for her dynamism, support and academic input throughout the survey, Dr Ea Dige and Professor Allan Linneberg for their academic contribution in the preparation of the survey's questionnaires and logistics, Dr David Bernstein for sharing his experiences from the US surveys, and Dr Thomas Casale for his constructive comments on the analysis of the data. Special thanks go to Dr Pedro Cuesta for his independent support in the statistical analyses.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Lastly, we are grateful to all the following physicians for their participation in the survey and generously devoting time and effort to the collection of survey data.

Spanish Team: Olaguibel Jose, Tabar Ana I, Sánchez Machín Inmaculada, Borja Jesús, Carballada Francisco, De Luque Virginia, Núñez Ramón, Rodríguez Vázquez Virginia, Cardona Victoria, Beitia Juan M^a, Varela Susana, Lobera Teófilo, Linares Tania, Hernández Dolores, Arenas Luís, Cimarra Mercedes, Ojeda Pedro, Rodríguez Vanessa, Pérez Carral Celsa, Marcos Carmen, Fraj Juan, Fernández Távora Laureano, Gonzalo Garijo Ángela, Moreno Carmen, Ojeda Isabel, Carrillo Teresa, Sánchez Hernández Cesárea, Rubio Gema, Barjau Concepción, San Francisco Arturo, Rico Ángeles, Ruíz Berta, Jaúregui Ignacio, Martín Joaquín, Robledo Teresa, Castro Mónica, Leonart Ramón, Serrano Delgado Pilar, Dávila Ignacio, Parra Antonio, Rojas Hijazo Beatriz, Campo Mozo Paloma, Ibáñez Paloma, Torres Jaén M^a José, Ramos García Tania, González Pilar, Rodríguez Idoia, Mosquera Matilde, Kilimajer Jonathan, Antolín Darío. **French Team:** Dominique Basset, Bastide Isabelle, Birnbaum Joelle, Bosse Isabelle, Boudard Icabon, Bouvier Michel, Caillot Daniel, Deschildre Antoine, Epstein Madeline, Etienne Veronique, Gomez Sylviane, Grozelier Isabelle, Kanny Gisele, Leppiliez Alain, Leprince Francoise, Letellier Edouard, Nemni Ariane, Perrin Brigitte, Postigo Marie-Amelie, Ridray Catherine, Tardieu Patricia, Thillay Alain, This-Vaissette Christine, Villard-Truc Florence, Guenard. **German Team:** Bubel Petra, Eberle Peter, Hauswald Bettina, Rainer Reiber, Thieme Uta, Sperl Annette, Krug Sylvia, Feimer Jan, Junge-Hulsing Bernhard, Wehrmann, Rabe Uta, Foerster Ulriche, Lohse K, Oeter, Brehmer Detlef, Schlenska Christian, Neumann Ulrich, Worm Margitta.

FUNDING

The survey was entirely funded by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Moisés Calderón (MC), Carmen Vidal (CV), Pablo Rodríguez del Río (PRR), Pascal Demoly (PD), Jocelyne Just (JJ) and Oliver Pfaar (OP) all made substantial contributions to the conception and design of the survey. CV, OP, Ana Tabar (AT), Inmaculada Sanchez-Machín (ISM), Petra Bubel (PB), Jesus Borja (JB), Peter Eberle (PE), Rainer Reiber (RR), Michel Bouvier (MB), Alain Lepelliez (AL) and Ludger Klimek (LK) contributed by recruiting at least 90 patients per centre and by collecting data. MC, CV, PRR and PD analyzed and interpreted data and drafted the article. All co-authors provided their final approval of the version to be published.

REFERENCES

1. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288–1296.
2. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24(1):CD001936.
3. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(12):CD002893. doi: 10.1002/14651858.CD002893.
4. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Távora L, Álvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-531.
5. Winther L, Arved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:254-260.
6. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127: 30-38.
7. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-568.
8. Madsen F, Frølund L, Christensen M, Frost A, Sørensen Petersen U. Quality Assurance of Allergen-Specific Immunotherapy During a National Outbreak of Anaphylaxis: Results of a Continuous Sentinel Event Surveillance System. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19: 253-259.
9. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-167.
10. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:530-535.
11. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:169-175.
12. Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, Park MA, Li JT. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:400-405.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

13. Aasbjerg K, Dalhoff KP, Backer V. Adverse Events During Immunotherapy Against Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis - Differences Between Subcutaneous and Sublingual Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:73-84.
14. Calderón MA, Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Pfaar O, Linneberg A et al. An EAACI "European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI)": the methodology. *Clin Transl Allergy* 2014; 4:22.
15. Medical Dictionary for Regulatory Activities Website. [<http://www.meddra.org>]
16. SurveyMonkey Website. [<http://www.surveymonkey.com>].
17. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National surveillance study on allergen immunotherapy (2008-2013). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116: 354-359.
18. Nacaroglu HT, Erdem SB, Sumer O, Karaman S, Unsal Karkiner CS, Asilsoy S et al. Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:349-353.
19. Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127: 72-80.
20. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR; UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-325.
21. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-725.
22. Didier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:777-788. doi:10.1517/14740338.2015.1017468.
23. Maloney J, Durham S, Skoner D, Dahl R, Bufe A, Bernstein D et al. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. *Allergy* 2015;70:302-309.
24. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1 Suppl):S1-55.
25. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-593.
26. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.

27. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8:32.
28. Calderón MA, Frankland AW, Demoly P. Allergen immunotherapy and allergic rhinitis: false beliefs. *BMC Med* 2013;11:255.
29. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Hausteil D. [Risk reevaluation of diagnostic and therapeutic allergen extracts. An analysis of adverse drug reactions from 1991 to 2000]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44: 709–718.
30. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHN-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23: 282-319.
31. Demoly P, Calderon MA, Casale T, Scadding G, Annesi-Maesano I, Braun JJ et al. Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy* 2013;3:7.
32. Demoly P, Broué-Chabbert A, Wessel F, Chartier A. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:13.
33. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:126-137.
34. Bernstein DI, Epstein T. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:241-249, viii-ix.
35. Serrano P, Justicia JL, Sánchez C, Cimarra M, Fernández-Távora L, Orovitg A et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:247-252.
36. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186.
37. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-677.

38. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:451-459;
39. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. 2008, CHMO/EWP/18504/2006.
40. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:2.
41. Bowling A. Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *J Public Health (Oxf)* 2005;27: 281-291.

LEGENDS OF FIGURES

Figure 1: Frequency of individual symptoms in SRs (according to the MedDRA classification) by AIT administration route (SCIT or SLIT)

Figure 2: Pharmacological medications used to treat SRs due to AIT

SUPPORTING INFORMATION

Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1: An equation for assessing the individual risk of SRs prior to the initiation of AIT

Table 1

	FRANCE n=663	GERMANY n=756	SPAIN n=2,897	TOTAL n=4,316
Age, years	22.8 ± 14.4	30.1 ± 15.4	26.3 ± 13.8	26.4 ± 14.3
Age < 18	330 (49.8%)	209 (27.6%)	1024 (35.4%)	1563 (36.2%)
Gender (male)	343 (51.7%)	365 (48.3%)	1416 (48.9%)	2124 (49.2%)
Time between allergy diagnosis	7.87 ± 7.9	7.85 ± 8.7	7.96 ± 7.6	7.93 ± 7.9

This article is protected by copyright. All rights reserved.

and initiation of AIT (years)				
Baseline allergic disease symptoms				
Asthma (yes)	346 (52.2%)	253 (33.5%)	1667 (57.5%)	2266 (52.5%)
Rhinitis (yes)	634 (95.6%)	709 (93.8%)	2810 (97.0%)	4153 (96.2%)
Conjunctivitis (yes)	463 (69.8%)	617 (81.6%)	2112 (72.9%)	3192 (74.0%)

Demographic and clinical characteristics of the survey population by country and as a whole. Significant differences between the three countries were found with respect to patient age and the baseline disease symptoms ($p < 0.001$). Data are quoted as the mean \pm standard deviation or the number (percentage).

Table 2

TIME INTERVAL BETWEEN AIT ADMINISTRATION AND THE ONSET OF A SYSTEMIC REACTION									
	<30 min (n=45)		30-60 min (n=9)		60-120 min (n=16)		>120 min (n=39)		TOTAL (n=109)
	SCIT (%)	SLIT (%)	SCIT (%)	SLIT (%)	SCIT (%)	SLIT (%)	SCIT (%)	SLIT (%)	
SYMPTOM									
Urticaria	4 (15.4)	0	3 (11.3)	0	10 (38.5)	0	9 (34.6)	0	26
Allergic rhinitis	9 (42.9)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	10 (47.6)	1 (4.8)	23
Dyspnoea	10 (58.8)	0	2 (11.8)	0	2 (11.8)	0	3 (17.6)	0	17
Cough	8 (57.1)	0	2 (14.8)	0	2 (14.8)	0	2 (14.8)	1	15
Asthma	5 (35.7)	1 (100)	0	0	1 (6.3)	0	8 (20.5)	0	15
Bronchospasm	11 (84.6)	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)	1 (100)	14
Generalized pruritus	4 (30.8)	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)	0	5 (38.5)	0	13
Conjunctivitis	7 (77.8)	0	0	1 (50.0)	0	0	2 (22.2)	1 (50.0)	11
Sensation of foreign body	8 (72.7)	0	2 (18.2)	0	0	0	1 (9.1)	0	11
Erythema	4 (40.0)	0	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0	3 (30.0)	0	10
Angioedema	3 (40.2)	1 (50)	2 (28.6)	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (50.0)	9
Chest discomfort	6 (66.7)	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)	0	9
Generalized erythema	1 (14.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	4 (57.1)	0	7
Chest tightness	4 (80.0)	1 (100)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	6
Wheezing	5 (83.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	6
Flushing	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0	4
Headache	0	0	0	0	1 (25.0)	0	3 (75.0)	0	4
Dysphagia	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (100)	3
Dizziness	3 (100)	0	0	0	0	0	0	0	3
Vomiting	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	3
Abdominal pain	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	2
Fatigue	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (100)	2
Dysphonia	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Drop in blood pressure*	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	1
Diarrhea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal edema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SYSTEM ORGAN CLASS									
Respiratory	29(50.0)	2 (33.3)	4 (6.9)	1 (16.1)	5 (8.6)	0	20(34.5)	3 (50.0)	64
Skin	14(30.4)	1 (50.0)	5 (10.9)	0	12 (26.1)	0	15(32.6)	1 (50.0)	48
General	15(71.4)	1 (50.0)	2 (9.5)	0	1 (4.8)	0	3 (14.3)	1 (50.0)	23
Eye disorders	7 (77.8)	0	0	1 (50.0)	0	0	2 (22.2)	1 (50.0)	11
Gastrointestinal	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	8
Nervous system	3 (42.9)	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (42.9)	0	7
Vascular	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0	4
Cardiac	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Frequency of SRs (coded using the MedDRA classification) according to the time of onset and the administration route (SCIT or SLIT). SRs are presented as individual symptoms and by System Organ Class. (*) Subjective drop in blood pressure.

Table 3

Variable	No SRs (n=4,273)	SRs (n=90)	P value	Odds ratio [95%CI]
Patient-related factors				
Age, years (mean±SD)	26.38±14.3	28.42±14.0	0.179	NA
Age 18 years or more at enrolment	2717 (63.5%)	66 (73.3%)	0.6	1.57 [0.98-2.52]
Gender (male)	2112 (49.4%)	38 (42.2%)	0.201	0.74 [0.49-1.14]
Clinically relevant history of non-allergic disease	84 (1.9%)	4 (4.5%)	0.107	0.43 [0.15-1.2]
Previous cardiovascular disease	47 (1.0%)	3 (3.3%)	0.083	3.10 [0.94-10.15]
Previous mastocytosis	4 (0.1%)	0 (0.0%)	1.000	NA
Previous anaphylaxis	34 (0.7%)	1 (1.1%)	0.519	1.4 [0.19-10.34]
Atopic dermatitis	370 (8.6%)	6 (6.6%)	0.703	0.75 [0.32-1.73]
Chronic urticaria	42 (0.9%)	1 (1.1%)	0.594	1.13 [0.15-8.31]
Allergic rhinitis	4111 (96.2%)	88 (97.7%)	0.775	1.73 [0.42-7.1]
Allergic conjunctivitis	3155 (73.8%)	68 (75.5%)	0.809	1.09 [0.67-1.78]
Allergic asthma	2228 (52.1%)	59 (65.5%)	0.014	1.74 [1.12-2.70]
Food allergy	377 (8.8%)	10 (11.1%)	0.451	1.29 [0.66-2.51]
Drug allergy	61 (1.4%)	3 (3.3%)	0.145	2.38 [0.73-7.73]
Hymenoptera venom allergy	10 (0.2%)	0 (0.0%)	1.000	NA
Taking a symptomatic medication	2169 (50.7%)	41 (45.5%)	0.340	0.81 [0.53-1.23]
Sensitization to pollen	2986 (69.8%)	73 (81.1%)	0.020	1.85 [1.08-3.15]
Sensitization to mites	2330 (54.5%)	36 (40.0%)	0.007	0.55 [0.36-0.85]
Sensitization to dander	1094 (25.6%)	36 (40.0%)	0.003	1.93 [1.26-2.97]
Sensitization to moulds	347 (8.1%)	12 (13.3%)	0.081	1.74 [0.93-3.22]
Sensitization to food	265 (6.2%)	8 (8.8%)	0.271	1.47 [0.7-3.08]
Sensitization to Hymenoptera venom	8 (0.1%)	0 (0.0%)	1.000	NA
Sensitization to latex	27 (0.6%)	0 (0.0%)	1.000	NA
Previous course of AIT	735 (17.2%)	20 (22.2%)	0.207	1.37 [0.83-2.27]
AIT-related factors				
Mite AIT (n=1772)	1749 (98.7%)	23 (1.3%)	0.003	0.49 [0.30-0.79]
Grass pollen AIT (n=1252)	1216 (97.1%)	36(2.9%)	0.025	1.67 [1.09-2.56]
Tree pollen AIT (n=558)	545 (97.7%)	13 (2.3)	0.632	1.15 [0.63-2.09]
Mixture of allergens (n=461)	452 (10.5%)	9 (10.0%)	1.000	NA

This article is protected by copyright. All rights reserved.

<i>Alternaria</i> AIT (n=127)	122 (96.1%)	5 (3.9%)	0.188	2.00 [0.79-5.02]
Weed pollen AIT (n=106)	105 (99.1%)	1 (0.9%)	0.726	0.45 [0.06-3.23]
Dander AIT (n=87)	84 (96.6%)	3 (3.4%)	0.427	1.72 [0.53-5.54]
SCIT	3318 (77.6%)	79 (87.7%)	0.021	2.06 [1.09-3.89]
SLIT	965 (22.4%)	11 (13.3%)	0.021	0.48 [0.25-0.91]
Natural extract vs allergoid (out of 3,318 courses of SCIT)	1644 (49.5%)	62 (78.4%)	<0.001	3.71 (2.16-6.38)

Univariate analysis comparing patients with SRs and those without SRs as a function of patient-related and AIT-related factors. The odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)] was calculated for the different populations defined in terms of every variable for each option.

Table 4.

RISK FACTOR	Odds ratio with 95%CI	P value
FOR SRs DURING SCIT		
Type of extract (natural vs. allergoid)	2.739 (1.612-4.878)	0.001
Baseline treatment:		
No treatment vs. symptomatic medication for allergy	1.707 (1.008-2.892)	0.047
Other treatment vs. symptomatic medication for allergy	9.204 (3.962-21.385)	<0.001
Sensitization to pollen (yes vs. no)	1.162 (1.033-1.307)	0.012*
Up-dosing schedule:		
cluster vs. conventional	1.577 (0.980-2.540)	0.061
rush vs. conventional	0.377 (0.110-1.298)	0.122
cluster vs. rush	4.185 (1.218-14.375)	0.023
Sensitization to animal dander (yes vs. no)	1.935 (1.209-3.096)	0.006
Asthma (yes vs. no)	1.743 (1.055-2.881)	0.030
FOR ANAPHYLAXIS DURING SCIT		
Up-dosing schedule (cluster vs. conventional)	4.756 (1.524-14.839)	0.007
Previous episode of anaphylaxis (yes vs. no)	17.375 (1.919-157.281)	0.011
Sensitization to mites (yes vs. no)	0.279 (0.105-0.741)	0.010
Previous course of AIT (yes vs. no)	2.708 (1.099-6.674)	0.030
Asthma (yes vs. no)	2.961 (0.977-8.970)	0.055

Evaluation of risk factors (using a multivariate regression analysis model) for SRs and anaphylaxis during SCIT. (*) Each additional sensitization to pollen exponentially increases the risk.

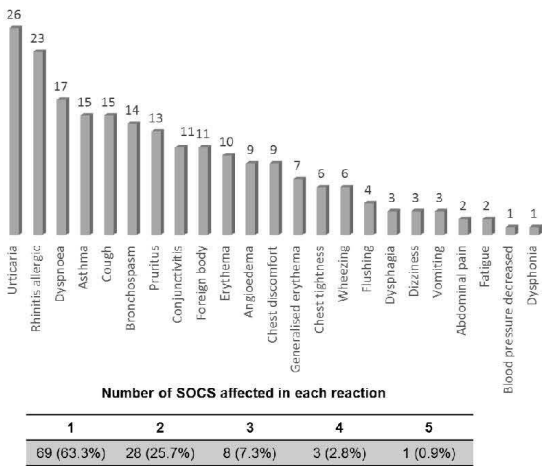


Figure 1

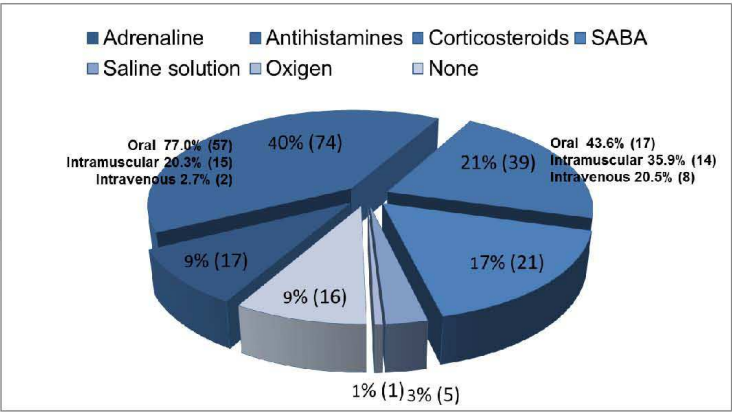


Figure 2

Table S1. Equation for assessing the individual risk of SRs prior to the initiation of AIT

Table S1: An equation for assessing the individual risk of SRs prior to the initiation of AIT		Example 1	Example 2	NOT patient
Number of pollen sensitizations		5	4	κ
Number of pollen sensitizations: Insert in the cell the number of pollen: 0 to 11 to which the patient is sensitized				
Type of extract		0	1	κ
Type of extract: Insert in the cell the type of extract. If natural, insert "0", if ALLENGO D, insert "1"				
Active Baseline Treatment		0	1	κ
Active Baseline Treatment: To complete this variable, two cells need to be filled in: cell B0 and cell B1. The values for each option are as follows: Patient under symptomatic allergic treatment only: B0: 0, B1: 0 Patient without any positive treatment: B0: 1, B1: 0 Patient under non-allergic baseline treatment: B0: 0, B1: 1				
Active Baseline Treatment		1	0	κ
Active Baseline Treatment: To complete this variable, two cells need to be filled in: cell B0 and cell B1. The values for each option are as follows: Patient under symptomatic allergic treatment only: B0: 0, B1: 0 Patient without any positive treatment: B0: 1, B1: 0 Patient under non-allergic baseline treatment: B0: 0, B1: 1				
Type of up-dosing schedule		1	1	κ
Type of up-dosing schedule		0	1	κ
Type of up-dosing schedule: To complete this variable, two cells need to be filled in: cell C0 and cell C1. The values for each option are as follows: Conventional up-dosing: C0: 0, C1: 0 Cluster up-dosing: C0: 1, C1: 0 Rush up-dosing: C0: 1, C1: 1				
Euphelia sensitization		1	0	κ
Euphelia sensitization: Insert in the cell whether if the patient is sensitized to euphelia or not: if "no", insert "0", if "yes", insert "1"				
Baseline Asthma		1	0	κ
Baseline asthma: Insert in the cell whether if the patient is asthmatic or not: if "no", insert "0", if "yes", insert "1"				
Odds		0.871	0.006	554.008
Odds: This final calculation is NOT an ODDS RATIO. This is just an Odds of suffering an allergic reaction, thus, the usual limits of 0-1 and 1-∞ are not applicable To calculate an ODDS RATIO two different odds should be calculated and then have the Odds ratio of one patient compared to other. See examples				

Example 1: This patient's profile is as follows:
Number of pollen sensitizations: 5
Type of extract: Natural
Active baseline treatment: "Under non-allergic baseline treatment"
Type of up-dosing schedule: Cluster
Euphelia sensitization: "yes"
Baseline Asthma: "yes"
Odds: 0.871

Example 2: This patient's profile is as follows:
Number of pollen sensitizations: 4
Type of extract: Allergoid
Active baseline treatment: "without any baseline treatment"
Type of up-dosing schedule: Rush
Euphelia sensitization: "no"
Baseline Asthma: "no"
Odds: 0.006

Odds Example 1: 0.871
Odds Example 2: 0.006
If we would like to compare the ODDS ratio of Example 1, compared to the odds (risk) of example 2, we can do it by calculating the ratio of the odds (risk) of example 1, compared to example 2.
ODDS RATIO (E1 vs E2): In this case: $0.871/0.006 = 145.16$, meaning that example 1 has 145 times more risk of SRs than example 2 patient

12.3

The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a pediatric assessment.

Pablo Rodríguez del Río, Carmen Vidal, JocelyneJust, Tabar Ana I, Inmaculada Sanchez-Machin, Peter Eberle, Jesus Borja, Petra Bubel, Oliver Pfaar, Pascal Demoly and Moises A Calderón

Aceptado para publicación en *PediatricAllergy and Immunology*

Doi: 10.1111/pai.12660

Received Date : 04-Jul-2016

Revised Date : 12-Sep-2016

Accepted Date : 14-Sep-2016

Article type : Original

TITLE PAGE

The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment.

AUTHORS:

Pablo Rodríguez del Río¹, Carmen Vidal², Jocelyne Just³, Tabar Ana I⁴, Inmaculada Sanchez-Machin⁵, Peter Eberle⁶, Jesus Borja⁷, Petra Bubel⁸, Oliver Pfaar^{9,10}, Pascal Demoly¹¹ and Moises A Calderón¹²

Affiliations:

¹Allergy Section, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain

²Allergy Department, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain

³Centre de l'Asthme et des Allergies, Hôpital d'enfant Armand Trousseau, Paris, France

⁴Allergy Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

⁵Allergy Department. Hospital de Ofra, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁶Private office, Wilhelmshöher Allee 109, Kassel, Germany

⁷Allergy Section, Hospital General Universitario, Ciudad Real, Spain

⁸Ear, Nose and Throat Practice, Lutherstadt, Eisleben, Germany

⁹Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Germany

¹⁰Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Universitätsmedizin Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

¹¹Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Sorbonne Universités, UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, 75013 Paris, France

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/pai.12660

This article is protected by copyright. All rights reserved.

¹² Imperial College-National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom

Running title : Systemic reactions to AIT in children

Corresponding author: Pablo Rodríguez del Río

ABSTRACT PAGE

Authors' surnames and initials: Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, Borja J, Bubel P, Pfaar O, Demoly P and Calderón MA

Title of manuscript: European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment.

Abstract:

Background: Safety data on “real-life” allergen immunotherapy (AIT) in children and adolescents is usually extrapolated from studies in adults.

Methods: Patients aged 18 or under initiating aeroallergen AIT were evaluated in a prospective European survey. Patient profiles and systemic reactions (SRs) were recorded. Descriptive, univariate and multivariate analyses were used to identify risk factors for SRs.

Results: A total of 1,563 patients (mean±SD age: 11.7±3.9 years; rhinitis: 93.7%; asthma: 61.5%; polysensitization: 62.5%) and 1,578 courses of AIT were assessed. Single-allergen AIT was administered in 89.5% of cases (n=1,412; mites: 49%; grass pollen: 25.8%; tree pollen: 8.7%; *Alternaria*: 4.6%; dander: 0.8%; weed pollen: 0.6%). Subcutaneous AIT (SCIT) was used in 71.4% (n=1,127) of the treatments, including 574 (50.9%) with natural extracts. Sublingual AIT (SLIT) was used for the remaining 451 treatments (drops: 73.8%; tablets: 26.2%). The mean±SD follow-up period was 12.9±3.3 months. The estimated total number of doses was 19,669 for SCIT and 131,550 for SLIT. Twenty-four patients (1.53%) experienced 29 SRs. Respiratory (55.7%) and skin symptoms (37.9%) were most frequent. Anaphylaxis was diagnosed in 3 SRs (10.3%), and adrenaline was administered in 2 of these cases. In a univariate analysis, the risk of SRs was lower in mite-sensitized patients and higher in cases of pollen polysensitization (>3), grass pollen extracts and the use of natural extracts (vs. allergoids).

Conclusions: In a real-life paediatric setting, AIT is safe. SRs are infrequent and generally not severe. Pollen polysensitization, grass pollen extracts and natural extracts (vs. allergoids) were risk factors for AIT-associated SRs.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Keywords : allergen immunotherapy, children, subcutaneous, sublingual, systemic reaction, risk factor, anaphylaxis, adrenaline, MedDRA.

Name and address of the author to whom requests of offprints should be sent:

Pablo Rodríguez del Río, Allergy Section, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avenida de Menéndez Pelayo number 65, 28009 Madrid, Spain. E-mail: prrio@yahoo.es

Introduction

Safety of AIT is still one of its weaknesses (1) and in some relevant guidelines is regarded as a severe limitation for its use (2). Data on systemic reactions (SRs) in children receiving allergen immunotherapy (AIT) in real-life settings are scarce (3) and are usually extrapolated from studies of adults. Clinical trials provide information on prevalence (4,5) but do not assess risk factors or correspond to routine clinical practice. Although large-scale surveys of AIT have attempted to identify risk factors for SRs (3), little information has been obtained in children.

To address this need, we analysed data on paediatric patients in the European Academy of Allergy and Clinical Immunology's prospective European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI) (6) (7).

Methods

Study design

The survey's methods have been extensively described elsewhere (6). Physicians in France, Germany and Spain took part. All reported SRs in patients receiving AIT were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology recommended by the European Medicines Agency (EMA) (8).

Inclusion criteria

Patients aged 18 or under (9,10) with IgE-mediated respiratory allergies induced by pollens, mites, *Alternaria* and/or animal dander and initiating subcutaneous or sublingual AIT (SCIT or SLIT, respectively) in a real-life clinical setting were included in the analysis. In line with drug registry procedures (11,12), two age groups were studied (3-11 years, children; 12-18 years, adolescents) (13).

Statistical analysis

Potential risks factors for SRs were evaluated using univariate analyses, Fisher's exact test and Student's t-test. A predictive multivariate analysis was performed by using logistic regression with stepwise selection (independent variable: SRs). Since some of the patients were receiving several concomitant AIT courses, the chosen study unit was a "patient-treatment" (constituted by one person and one treatment).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Results

One hundred and twelve physicians (France: 30.4%; Germany: 21.4%; Spain: 48.2%) agreed to participate in the survey and collect the data. Most doctors (94.6%) identified themselves as “allergists” with 19.9 ± 8.4 years of clinical experience in allergy.

Population characteristics. 1563 patients (762 children and 801 adolescents; males: 59.1%; Spain: 65.4%; France: 21.4%; Germany: 13.2%) and 1578 treatments were included. Thirteen patients were receiving two concomitant courses and one was receiving three. The mean \pm standard deviation (SD) age was 11.7 ± 3.9 , 51.2% (n=801) were 12-18y.o. Patients had allergic rhinitis in 93.7% (n=1,464), allergic rhinitis and asthma in 56.1% (n=880), asthma alone in 5.2% (n=82) patients (**Table 1**).

Sensitization profile. The most frequent sensitizing allergens (detected in both skin prick tests and serum specific IgE assays) were pollens (45%), mites (36.8%) and dander (10.2%) (**Table E1**). Grass pollen was the most prevalent sensitizing pollen (Table E2). Polysensitization was observed in 62.5% of the patients, and was associated with the presence of asthma (in 65.6% of polysensitized patients vs. 60% of monosensitized patients; $p < 0.004$).

Allergen immunotherapy

Previous AIT. 11.5% (n=181) patients had previously received AIT (SLIT: 59.1%; SCIT: 37.6%; both routes: 3.3%). In the present survey, 57.8% of these patients (89.7% in SCIT and 37.4% in SLIT) had repeated the previously used administration route and 74.6% were receiving the previously administered allergens either solely or along with other allergens. The prior tolerance of AIT was reportedly good or very good.

Current AIT composition. Single-allergen AIT accounted for 89.5% (n=1,412) of all prescriptions (mites: 49%; grass pollen: 25.8%, tree pollen: 8.7%; *Alternaria*: 4.6%; dander: 0.8%; weed pollen: 0.6%). Only 10.5% of the AIT courses were mixtures; 9.3%, 1.1% and 0.1% of these contained respectively two, three or more non-homologous allergens. Physicians with less than 10 years of practice were more likely than more experienced physicians to prescribe mixtures (21.9% vs. 8.5% of the prescriptions, respectively; $p < 0.0001$).

Current AIT route/formulation. SCIT accounted for 71.4% (n=1,127) of the treatments; this proportion varied significantly from one country to another (92.6% in Spain, 56% in Germany and 16.3% in France; $p < 0.0001$). For SCIT treatments, 50.9% (n=574) involved natural extracts and 49.1% (n=553) involved allergoids (**Table E3 and E4**). Patients receiving allergoids vs. natural extracts did not differ in terms of demographic or clinical parameters (**Table 2**).

SLIT accounted for 28.6% (n=451) of the treatments (drops: n=333, 73.8%; tablets: n=118, 26.2%). Drops were most prevalent in France (n=258, 91.2%), followed by Spain (n=53, 69.7%) and Germany (n=22, 23.9%) ($p < 0.0001$). Tablets were prescribed more frequently in adolescents (35.8%) than in children (20.6%) ($p = 0.001$) (**Table 2**).

AIT regimens and premedication. Conventional (42.8%), cluster (38.8%) and rush (18.4%) schedules were used for SCIT up dosing, (**Table 2 and Table E3**). The most frequent schedule was a rush procedure for allergoids (92.8%) and a conventional procedure for natural extracts (72.3%; $p < 0.0001$). Most of the SCIT maintenance regimens (94.4%) were year-round (**Table 2 and Table E4**). For SLIT, up dosing was generally not required or took only a few days. Most of the maintenance

regimens were year-round (72.7%) (**Table 2**). 20.3% of the patients premedicated before the administration of AIT (antihistamines for 95.9% and corticosteroids for 4.1%).

Survey follow-up and the estimated number of doses. A total of 1,371 (86.9%) patients were followed up for a year or more (mean \pm SD: 12.9 \pm 3.3 months). For SCIT, the patients received a mean \pm SD of 6.4 \pm 3.6 doses during updosing and 11 \pm 4 doses in the maintenance phase. An estimated 19,669 SCIT doses were given during the survey period (n=7,211 during updosing and n=12,458 during maintenance). For SLIT, a mean \pm SD of 291 \pm 127.6 doses were administered in the maintenance phase. An estimated total of 131,550 SLIT doses were given.

Systemic reactions during AIT

Description of SRs. A total of 29 SRs were recorded in 24 patient-treatments. Twenty (68.9%) of these reactions occurred in boys (p=0.041 vs. girls). The mean \pm SD age was 11.1 \pm 3.7 years; 51.7% of the SRs occurred in children (i.e. under-12s). There were no intercountry differences in the SR distribution. Given the estimated number of doses received during the study period, the incidence of SRs was 0.017 per patient-year (Table 3).

SCIT was caused 23 (79.3%) SRs; 21 (91.3%) were related to natural extracts. Most SRs occurred during updosing (n=21, 91.3%). The system organ classes (SOCs) most frequently affected by SCIT-associated SRs were respiratory (n=12, 60.9%), skin (n=11, 47.8%) general (n=2, 8.7%), nervous system (n=1, 4.3%) and vascular disorders (n=1, 4.3%). Urticaria was the most frequently reported symptom (n=10, 30.3%).

SLIT triggered 6 (20.7%) SRs (5 (83.3%) with SLIT drops and 1 (17.7%) with SLIT tablets). The most frequently affected SOC were gastrointestinal (n=3, 50%), respiratory (n=2, 33.3%), and eye and general disorders (n=1 each, 17.7%). No cases of SLIT-related anaphylaxis were recorded. (**Table 3, Figure E5**). Vomiting (n=3, 37.5%) was the most frequent symptom in SLIT-associated SRs.

Overall, the most frequently affected SOC were respiratory (55.2%), skin (37.9%), gastrointestinal (10.3%) and general disorders (10.3%). Most SRs involved a single SOC (75.9%) (**Table 4**).

Severity of SRs. Most SRs were mild (72.4%); only one SR was graded as severe. Three (10.3%) SRs were classified as anaphylaxis, and all were related to SCIT. The estimated incidence of anaphylaxis per patient-year was 0.00176. Most reactions occurred during updosing (n=23, 79.3%, p=0.002) but were generally mild. Maintenance-phase SRs were significantly more severe than updosing-phase SRs (p=0.023). Severity was not significantly influenced by the patient's age or gender (**Table E6**).

Chronology and follow-up of SRs. Regarding the time interval between AIT administration and the SR onset, 27.6% occurred in the first 30 min, with 6.9% from 30 min to 2 hrs afterwards, 27.6% from 2 hr to 24 hrs afterwards and 37.9% more than 24 hrs afterwards (**Table 3**). There was no association between early/late SR onset (less/more than 30 minutes afterwards) on one hand and the reaction's severity or the use of premedication on the other. The time required for total resolution was <1 hr in 20.7% of the SRs, 1 to 3 hrs in 24.1%, 3 to 24 hrs in 24.1% and >24 hrs in 31.1%.

After resolution, 5 SRs (17.2%) induced AIT discontinuation, after 11 (37.9%) SRs AIT was continued as before and 13 (44.9%) SRs were followed by modification of the regimen (same dose repeated: 46.1%; dose reduction by at least half: 38.5%; restart from the first dose: 15.4%). AIT discontinuation was associated with SR severity (p=0.043) (**Table 5**). There were no associations between the continuation modality and the affected SOC.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Treatment of SRs. Antihistamines (58.6%), corticosteroids (27.6%) and short-acting beta 2 agonists (27.6%) were administered. Adrenaline was used in 2 cases (6.6%). Five SRs (17.2%) did not require any anti-allergic medication, and a single medication was administered in 55.2% of SRs (**Figure 1, Table E7**).

Risk factors for SRs. In a univariate analysis of patient-related factors, sensitization to more than three pollens was associated with a significant risk of SRs (odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)]: 3.793 [1.60-8.98]; $p=0.001$). Sensitization to mites was associated with a lower risk of SRs (OR: 0.407 [0.18-0.94], $p=0.036$). Regarding treatments, AIT with grass extracts was a risk factor for SRs (OR [95%CI]: 2.474 [1.1-5.56]; $p=0.033$). Mite AIT formulations were associated with a lower risk of SRs (OR: 0.269 [0.1-0.72]; $p=0.036$).

A univariate analysis of the occurrence of SRs during SCIT yielded an OR of 8.41 [1.93-36.57] ($p=0.001$) for patients using natural extracts (vs. allergoids) (**Table 5**). For SLIT, the incidence of SRs was similar for drops and tablets.

A multivariate regression model was used to identify independent risk factors for SRs in SCIT users. The risk was lower for allergoids than for natural extract treatments (OR: 0.125 [0.029-0.55]; $p=0.006$) but was higher for patients sensitized to four or more pollens (OR: 1.347 [1.069-1.699]; $p=0.012$).

Discussion

This study is one of the few prospective, non-interventional, multinational surveys to have evaluated the safety of AIT in children and adolescents. We analysed AIT-associated SRs and risk factors under “real-life” conditions.

Asthma and atopic dermatitis were more frequent in children, whereas conjunctivitis and rhinitis were more common in adolescents - mirroring the well-known “atopic march” (14). The incidence and severity of SRs were similar in the two age groups.

Interestingly, AIT was initiated significantly sooner after the onset of allergy in children (4.3 years) than in adolescents (5.4 years) (**Table 1**), which is even earlier than in adults (7.8 years) (7). Earlier treatment initiation in younger populations might be related to the concept of immune system immaturity/plasticity (15) and AIT’s potentially preventive effect on neosensitization (16,17) and asthma onset (18–20).

Single-allergen AIT was more frequent (89.5%) than multi-allergen AIT, even though 62% of the population were polysensitized; this probably reflects the European concept of treating patients solely with the most clinically relevant allergen (21). This contrasts with the American approach in which polysensitized patients receive multi-allergen mixtures (22). The question of whether allergen mixtures are less safe has long been debated (23). Here, the risk of an SR was not greater in patients receiving mixtures.

One of our survey’s strengths was its use of the EMA-recommended MedDRA terminology to code SRs (21). Although the MedDRA terminology is being used more frequently (24,25), the most common way of gathering safety data - even in clinical trials – involves a pre-established grading

This article is protected by copyright. All rights reserved.

system (26). Use of the single-term MedDRA terminology to record SRs minimizes observer and centre reporting bias and circumvents the previously reported difficulty of comparing safety data from different reporting systems (27).

The overall incidence of SRs was similar to that observed in other surveys of AIT in children (26). SRs were most frequently related to respiratory SOCs (and bronchospasm in particular). Severe SRs were very uncommon (4.3%), which confirms AIT's good safety profile in children and adolescents.

As expected (28), SLIT was well tolerated, and 66.6% of the SLIT-associated SRs resolved in the absence of anti-allergic medication. Severe or anaphylactic SRs did not occur in SLIT-treated patients. The three cases of anaphylaxis occurred in patients on SCIT. These anaphylactic SRs only affected two SOCs. Only one SR (4.3%) was considered to be severe. Thus, SCIT also displayed a good safety profile. Despite that SLIT is known to be safer than SCIT (29), we did not find statistically significant differences in the SR rate with regard to the administration route. However, a clear trend was observed towards more reactions in SCIT than in SLIT (79.3% vs 20.7%); moreover, qualitatively, SLIT SRs were milder than SCIT SRs. In conclusion, SLIT in the present survey showed a trend towards a safer profile than SCIT.

Significant differences were found among countries regarding the route of administration, with France the country prescribing SLIT more frequently (91.2%). Although there is no clear scientific rationale for this difference, it was expected and previously reported (30), and could be due to the fact that SLIT was first developed in this country in the 80s and 90s. These country-differences in the route did not have a significant impact in the rate of SRs.

The classic risk factors for AIT-related SRs are severe/uncontrolled asthma, administration errors and previous SRs during AIT (31,32). In the present survey, we did not observe the previously reported association with baseline asthma (31–33). This might have been because most of the asthmatic patients (61.5%) probably had well-controlled, mild-to-moderate asthma, given that only around 20% and 10% were taking inhaled corticosteroids and long-acting beta 2 agonists, respectively.

We identified some novel risk factors (such as pollen polysensitization) for SRs in a univariate analysis, and then confirmed this factor (for SCIT) in a multivariate analysis. Pollen polysensitization is reportedly a marker of more advanced/severe allergic disease (34), and thus might explain the higher risk observed in these patients.

The AIT composition also influenced the occurrence of SRs; the use of grass extracts was associated with a higher risk of SRs, whereas mite extracts were associated with a lower risk. This contrasts with literature reports in which perennial allergens were determinants of a higher risk for AIT. Moreno et al. (35) prospectively monitored 428 patients and found that mite AIT was associated with a greater SR rate than pollen AIT (0.40% vs. 0.15%, respectively; $p<0.01$). One could argue that the greater incidence of SRs in patients receiving grass pollen AIT was due to overexposure to the disease-inducing allergen during the pollen season, as has been previously described (36). However, none of the SRs associated with grass extracts occurred during the pollen season (data not shown). The lower incidence of SRs in patients receiving mite AIT might be due to the shorter time since allergic disease onset and thus milder, less chronic disease, as has been suggested in the literature for children on AIT (37). In addition, the good safety profile showed in our population should encourage the use of mites-AIT early in life, considering that mites' sensitization is associated with loss of lung function and wheeze development (38).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

In line with the theoretically lower degree of IgE stimulation by allergoids (39), patients receiving AIT with natural extracts had a higher risk of SRs. The robustness of this result was confirmed in the multivariate analysis.

Worryingly, 72.4% of the SRs were late-phase reactions (i.e. occurring more than 30 min after AIT administration). Severity was not related to the time of onset, and all episodes of anaphylaxis occurred more than 2 hours after AIT administration. These findings highlight a dilemma with regard to the current guidelines (which recommend a 30-minute surveillance period) (40) and reinforce the need for adequate patient education and the prescription of an emergency personalized action plan; so that the patient must be able to promptly recognize SRs that occur away from the physician's office and can thus seek rapid medical assistance. Upon our results, it can be suggested that the prescription of adrenaline autoinjectors should be routinely done in all SCIT patients (41).

Our study was hampered by the inherent limitations of non-interventional, observational protocols. First, each patient was not continuously monitored throughout the survey - in contrast to clinical trials- what could have a negative impact in the reporting of SRs and the awareness of lack of adherence to the treatment. However, the participating physicians were experienced in this field, and the survey's objective was to collect data on real-life practice. Secondly, the fact that doctors volunteered for the survey might have biased our sample towards more interested and expert doctors in the field of AIT. Thirdly, we decided not to ask the participating physicians to record the identity of the specific AIT products, although we are aware of the poor comparability in allergen content of marketed products and its potential impact on safety. However, this choice was appropriate for a non-commercially biased survey.

In conclusion, AIT proved to be safe in a paediatric population and was associated with a low incidence of generally non-severe SRs. Pollen polysensitization, grass pollen sensitization and (for SCIT) the use of natural extracts (vs. allergoids) were risk factors for AIT-associated SRs.

Acknowledgements:

We acknowledge the EAACI for providing the academic, non-commercially biased framework required for this initiative. We also thank Pedro Cuesta for patiently setting up and streamlining the statistical analysis. We would like to acknowledge Dr Ea Dige and Professor Allan Linneberg for their academic contributions to the survey questionnaires and logistics, and Dr David Bernstein for sharing his experience of US surveys. Last, we are indebted to Pilar Rico, whose constant efforts to bring this project to fruition were essential.

Lastly, we thank all the following participating physicians for their time and effort in collecting the survey data. Spanish team: Olaguibel Jose, Tabar Ana, Sánchez Machín Inmaculada, Borja Jesús, Carballada Francisco, De Luque Virginia, Núñez Ramón, Rodríguez Vázquez Virginia, Cardona Victoria, Beitia Juan M^a, Varela Susana, Lobera Teófilo, Linares Tania, Hernández Dolores, Arenas Luís, Cimarra Mercedes, Ojeda Pedro, Rodríguez Vanessa, Pérez Carral Celsa, Marcos Carmen, Fraj Juan, Fernández Távora Laureano, Gonzalo GarijoÁngela, Moreno Carmen, Ojeda Isabel, Carrillo Teresa, Sánchez Hernández Cesárea, Rubio Gema, Barjau Concepción, San Francisco Arturo, Rico Ángeles, Ruíz Berta, Jauregui Ignacio, Martín Joaquín, Robledo Teresa, Castro Mónica, Lleónart Ramón, Serrano Delgado Pilar, Dávila Ignacio, Parra Antonio, Rojas Hijazo Beatriz, Campo Mozo Paloma, Ibáñez Paloma, Torres Jaén M^a José, Ramos García Tania, González Pilar, Rodríguez Idoia,

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Mosquera Matilde, Kilimajer Jonathan, Antolín Darío. French team: Dominique Basset, Bastide Isabelle, Birnbaum Joelle, Bosse Isabelle, BoudardIcabon, Bouvier Michel, Caillot Daniel, Deschildre Antoine, Epstein Madeline, Etienne Veronique, Gomez Sylviane, Grozelier Isabelle, Kanny Gisele, Leppiliez Alain, Leprince Francoise, Letellier Edouard, Nemni Ariane, Perrin Brigitte, Postigo Marie-Amelie, Ridray Catherine, Tardieu Patricia, Thillay Alain, This-Vaissette Christine, Villard-Truc Florence, Guenard. German team: Bubel Petra, Eberle Peter, Hauswald Bettina, Reiber, ThiemeUta, Spertl Annette, Krug Sylvia, Feimer Jan, Junge-Hulsing Bernhard, Wehrmann, RabeUta, Foerster Ulriche, Lohse Peter K, Brehmer Detlef, Schlenska Christian, Neumann Ulrich, Worm Margitta.

Funding sources: this study was funded by the EAACI.

Conflicts of interests:

Rodríguez del Río P: None.

Vidal C: Honoraria for lectures from ALK, Stallergenes-Greer, Allergopharma and Leti.

Just J: Consultant to ALK and speaker for Stallergenes-Greer and ALK

Tabar A.I: Honoraria for lectures from ALK, Stallergenes, Glaxo, Novartis, Mundipharma and Leti.

Sanchez-Machín I: None.

Eberle P: None.

Borja J: None.

Bubel P: None.

O Pfaar has received research grants for his institution and/or personal fees for lecturing and/or educational material and/or consultancy and/or coordinating investigator services and/or travelling for the last 3 years from ALK-Abello, Allergopharma, Stallergenes, HAL Allergy, Allergy Therapeutics, Bencard, Lofarma, Novartis, Leti, Biomay, MEDA, Nuvo, Circassia, Anergis, Biotech Tools s.a., Sanofi, Mobile Chamber Experts (a GA2LEN Partner) and Pohl-Boskamp. He is the current chairman of the Immunotherapy Interest Group (IT IG) of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) and the secretary of the ENT section of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and chairman or member of different guideline-/task force initiatives of EAACI and DGAKI.

Demoly P: Is a consultant and a speaker for Stallergenes-Greer, Circassia, ALK, Thermofisher Scientific and Chiesi, and was a speaker for Merck, Astra Zeneca, Pierre Fabre Médicaments, Menarini, Allergopharma and GlaxoSmithKline

Calderon MA: Honoraria for lectures from ALK, Merk, Stallergenes-Greer, and Allergopharma. Advisor to ALK and Hal.

REFERENCES

1. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Sep;136(3):556–68.
2. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cited 2016 Aug 18]. Available from: <http://ginasthma.org/>
3. Caminati M, Dama AR, Djuric I, Montagni M, Schiappoli M, Ridolo E, et al. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015 Feb;11(2):233–45.
4. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001936.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

5. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *The Laryngoscope*. 2014 Mar;124(3):616–27.
6. Calderón MA, Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Pfaar O, Linneberg A, et al. An EAACI ‘European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI)’: the methodology. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:22.
7. Moisés A Calderón, Carmen Vidal, Pablo Rodríguez del Río, Jocelyne Just, Oliver Pfaar, Ana I Tabar, Inmaculada Sanchez-Machin, Petra Bubel, Jesus Borja, Peter Eberle, Rainer Reiber, Michel Bouvier, Alain Lepelliez, Ludger Klimek and Pascal Demoly. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a Real Life Clinical Assessment.
8. MedDRA [Internet]. [cited 2015 Dec 24]. Available from: <http://www.meddra.org/>
9. WHO | Adolescent health [Internet]. WHO. [cited 2016 Apr 18]. Available from: http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/
10. Contopoulos-Ioannidis DG, Seto I, Hamm MP, Thomson D, Hartling L, Ioannidis JPA, et al. Empirical evaluation of age groups and age-subgroup analyses in pediatric randomized trials and pediatric meta-analyses. *Pediatrics*. 2012 Jun;129 Suppl 3:S161-184.
11. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, Adelt T, Sandner B, Trebas-Pietras E, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;130(4):886–893.e5.
12. Ibañez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schöpfer H, Tholstrup B, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Sep;18(6):516–22.
13. Williams K, Thomson D, Seto I, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA, Curtis S, et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics*. 2012 Jun;129 Suppl 3:S153-160.
14. Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1376–9.
15. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Jun;23(4):300–6.
16. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy*. 2002 Apr;57(4):306–12.
17. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy*. 2004 Nov;59(11):1205–10.
18. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):943–8.
19. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):851–7.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

20. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, Russo C, Polosa R. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Feb;14(2):412.
21. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. - WC500003605.pdf [Internet]. [cited 2016 Mar 21]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf
22. Nelson MR, Petersen MM, Wolverson WO, Mikita CP. Allergen immunotherapy extract treatment set preparation: making a safer and higher quality product for patients. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Aug;13(4):399–405.
23. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;129(4):929–34.
24. Tabar AI, González Delgado P, Sánchez Hernández C, Basagaña Torrento M, Moreno Benítez F, Arina M. Phase II/III clinical trial to assess the tolerability and immunological effect of a new updosing phase of Dermatophagoides mix-based immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2015;25(1):40–6.
25. Pfaar O, Jung K, Wolf H, Decot E, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. Immunological effects and tolerability of a new fast updosed immunologically enhanced subcutaneous immunotherapy formulation with optimized allergen/adjuvant ratio. *Allergy.* 2012 May;67(5):630–7.
26. Pfaar O, Sager A, Robinson DS. Safety and effect on reported symptoms of depigmented polymerized allergen immunotherapy: a retrospective study of 2927 paediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2015 May;26(3):280–6.
27. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Mar;125(3):569–574, 574.e1–574.e7.
28. Calderón MA, Simons FER, Malling H-J, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy.* 2012 Mar;67(3):302–11.
29. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
30. Miguères M, Fontaine J-F, Haddad T, Grosclaude M, Saint-Martin F, Bem David D, et al. Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study (REALIS). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Jun;24(2):387–400.
31. CSM Update: Desensitising vaccines. *Br Med J Clin Res Ed.* 1986 Oct 11;293(6552):948.
32. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Jul;92(1 Pt 1):6–15.
33. Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Alesina R, Antonicelli L, Asero R, et al. A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct;39(10):1569–74.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Table 1. Demographics, baseline allergic disease and symptomatic medication in the surveyed children and adolescents.

Characteristic	Total	3-11 yo	12-18 yo
Patients, n (%)	1563	762 (48.8%)	801 (51.2%)
Age (mean \pm SD), years	11.7 \pm 3.9	8.29 \pm 2	15 \pm 2
Gender* (M) n (%)	923 (59.1%)	480 (63%)	443 (55.3%)
Mean time interval between allergy onset and initiation of AIT*	4.3 \pm 3.3	3.3 \pm 2	5.4 \pm 4
Baseline allergic diseases			
rhinitis *	1464 (93.7%)	689 (90.4%)	775 (96.8)
conjunctivitis*	1079 (68.9%)	493 (64.7%)	586 (73.2%)
asthma*	962 (61.5%)	499 (65.5%)	463 (57.8%)
atopic dermatitis*	216 (13.8%)	123 (16.1%)	93 (11.6%)
food allergy	150 (9.6%)	71 (9.3%)	79 (9.9%)
drug allergy	12 (0.8%)	5 (0.7%)	7 (0.9%)
chronic urticaria	10 (0.6%)	2 (0.3%)	8 (1%)
hymenoptera venom allergy	2 (0.1%)	0 (0%)	2 (0.2%)
Symptomatic medications at baseline	798 (51.1%)	369 (48.4%)	429 (53.6%)
inhaled corticosteroids	302 (19.2%)	149 (19.4%)	153 (19%)
long-acting beta agonists	166 (10.6%)	73 (9.5%)	93 (11.6%)
short-acting beta agonists	308 (19.5%)	153 (19.9%)	155 (19.1%)
antileukotrienes*	196 (12.4%)	117 (15.3%)	79 (9.7%)
nasal corticosteroids*	506 (32.3%)	203 (26.5%)	303 (37.8%)
antihistamines*	634 (40.2%)	267 (34.8%)	364 (45.3%)

* indicates significant differences between children and adolescents ($p < 0.05$). SD: standard deviation; M: male; AIT: allergen immunotherapy; yo: years old.

TABLE 2. Characteristics of AIT for the survey population as a whole and for the 2 age groups (children and adolescents).

		SCIT					
		Whole population n=1127		Children (3-11 yo) n=481		Adolescents (12-18 yo) n=646	
		natural n= 574	allergoid n=553	natural n=242	allergoid n=239	natural n=322	allergoid n=314
Allergen	mites	275 (24.4%)	302 (26.8%)	122 (25.4%)	132 (27.4%)	153 (23.7%)	170 (26.3%)
	grass	135 (12%)	116 (10.3%)	56 (11.6%)	40 (8.3%)	79 (12.2%)	76 (11.8%)
	mixture*	60 (5.3%)	90 (8%)	16 (3.3%)	51 (10.6%)	44 (6.8%)	39 (6%)
	tree	34 (3%)	39 (3.5%)	13 (2.7%)	14 (2.9%)	21 (3.3%)	25 (3.9%)
	<i>Alternaria</i>	59 (5.2%)	1 (0.1%)	33 (6.9%)	1 (0.2%)	26 (4%)	0 (0%)
	epithelia	9 (0.8%)	0 (0%)	2 (0.4%)	0 (0%)	7 (1.1%)	0 (0%)
	weed	2 (0.2%)	5 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
Baseline disease	rhinitis and asthma	348 (30.9%)	303 (26.9%)	141 (29.3%)	144 (29.9%)	207 (32%)	159 (24.6%)
	rhinitis alone	190 (16.9%)	237 (21%)	74 (15.4%)	85 (17.7%)	116 (18%)	152 (23.5%)
	asthma alone	34 (3%)	10 (0.9%)	26 (5.4%)	7 (1.5%)	8 (1.2%)	3 (0.5%)
	conjunctivitis alone	2 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0 (0%)
Updosin g scheme	conventional	349 (30.9%)	134 (11.9%)	168 (34.9%)	67 (13.9%)	181 (28 %)	67 (10.4%)
	cluster	210 (18.6%)	227 (20.1%)	67 (13.9%)	91 (18.9%)	143 (22.1%)	136 (21.1%)
	rush	15 (1.3%)	192 (17%)	7 (1.5%)	81 (16.8%)	8 (1.2%)	111 (17.2%)
Mainten ance	perennial	571 (50.7%)	499 (44.3%)	242 (50.3%)	229 (47.6%)	329 (50.9%)	270 (41.8%)
	pre/coseasonal	1 (0.1%)	29 (2.6%)	0 (0%)	7 (1.5%)	1 (0.2%)	22 (3.4%)
	preseasonal	1 (0.1%)	25 (2.2%)	0 (0%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	22 (3.4%)
	coseasonal	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)
		SLIT					
		Whole population n= 451		Children (3-11 yo) n= 286		Adolescents (12-18 yo) n=165	
		Drops n=333	Tablets n=118	Drops n=227	Tablets n=59	Drops n=101	Tablets n=59
Allergen	mites	168 (37.3%)	28 (6.2%)	115 (40.2%)	18 (6.3%)	53 (32.1%)	10 (6.1%)
	grass	70 (15.5%)	86 (19.1%)	41 (14.3%)	39 (13.6%)	29 (17.6%)	47 (28.5%)
	tree	60 (13.3%)	4 (0.9%)	42 (14.7%)	2 (0.7%)	18 (10.9%)	2 (1.2%)
	mixture	16 (3.5%)	0 (0%)	15 (5.2%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)
	<i>Alternaria</i>	12 (2.7%)	0 (0%)	10 (3.5%)	0 (0%)	2 (1.2%)	0 (0%)
	epithelia	4 (0.9%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)	3 (1.8%)	0 (0%)
	weed	3 (0.7%)	0 (0%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Baseline disease	rhinitis and asthma	191 (42.4%)	44 (9.8%)	132 (46.2%)	23 (8%)	59 (35.8%)	21 (12.7%)
	rhinitis alone*	128 (28.4%)	49 (10.9%)	83 (29%)	19 (6.6%)	45 (27.3%)	30 (18.2%)
	asthma alone	14 (3.1%)	24 (5.3%)	12 (4.2%)	16 (5.6%)	2 (1.2%)	8 (4.8%)
	conjunctivitis alone	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Mainten	perennial*	246 (54.5%)	82 (18.2%)	167 (58.4%)	41 (14.3%)	79 (47.9%)	41 (24.8%)

This article is protected by copyright. All rights reserved.

ance	pre/coseasonal*	82 (18.2%)	34 (7.5%)	58 (20.3%)	16 (5.6%)	24 (14.5%)	18 (10.9%)
	preseasonal	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.6%)	0 (0%)
	coseasonal	3 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)	2 (1.2%)	0 (0%)

* indicates significant differences ($p < 0.05$) between children and adolescents (in Fisher's exact test) for the direct comparison of the same type of extract. When SCIT with a mixture of allergens was used, allergoids were more frequently administered in children than in adolescents. For SLIT, adolescent patients with rhinitis but not asthma were more frequently prescribed tablets than drops. For continuous and pre/coseasonal regimens, tablets were prescribed more frequently in adolescents than in children.

Table 3. Description of all SRs having occurred in the study population

Age, gender, country	Respiratory allergy	Type of AIT	Phase of AIT	Severity & symptoms	Time to onset	Time to resolution	Treatment	Change in AIT schedule
5, M, GR	C+R	SCIT, natural, Mites	Updosing (Conventional)	Mild: Rhinitis	1 hour	2 days	Oral anti-H1	No
5, M, SP	A+R	SCIT, natural, Mites	Updosing (Conventional)	Severe: Bronchospasm*	20 min	4 hours	Oral anti-H1+ Anti-H1 iv + Corticosteroids iv + Saline iv	AIT discontinued
6, M, SP	C+R	SCIT, allergoid, Tree	Updosing (Conventional)	Mild: Asthma	6 hours	2 hours	Beta 2 agonists	Same dose repeated
7, M, FR	A+C+R	SLIT, drops, Grass	Updosing (Conventional)	Mild: Urticaria	12 hours	6 hours	Oral anti-H1	Same dose repeated
7, M, SP	A+R	SLIT, drops, Grass	Maintenance	Moderate: Vomiting+Ethmoiditis	45 days	8 days	Antibiotics, no anti-allergics+	No
7, M, SP	A+R	SCIT, natural, <i>Alternaria</i>	Updosing (Conventional)	Mild: Asthma+Rhinitis	2 hours	2 days	Oral anti-H1+Beta 2 agonists	No
7, M, SP	A+ C+R	SCIT, natural, Tree	Updosing (cluster)	Mild: Headache+Fever	2 hours	6 hours	No anti-allergies + paracetamol	AIT discontinued
9, M, GR	R	SCIT, natural, Grass	Updosing (rush)	Mild: Flushing+Urticaria	30 min	2 hours	Oral anti-H1	Same dose repeated
9, F, SP	A+R	SCIT, natural, Grass	Updosing (cluster)	Mild: Asthma	6 hours	1 day	Beta 2 agonists	Started again
10, M, SP	C+R	SCIT, natural, Grass	Updosing (Conventional)	Mild: Cough	90 min	15 min	Oral anti H1+oral corticosteroids +Beta 2 agonists	No
10, M, SP	A+C+ R	SCIT, natural, Grass	Updosing (Conventional)	Moderate***: Asthma+ Bronchospasm+ Urticaria	3 hours	24 hours	Adrenaline im+ Anti-H1 im+Corticosteroids im	Next dose ≤50%
11, M, FR	C+R	SLIT, drops, Tree	Updosing (Conventional)	Mild: Vomiting	1 min	1 hour	None	No
11, M, GR	C+R	SLIT, tablets, Grass	Updosing (Conventional)	Mild: Vomiting	1 min	1 hour	None	No
11, M, GR	C+R	SLIT, tablets, Grass	Maintenance	Moderate: Chest tightness	15 min	15 min	Oral anti-H1	AIT discontinued

This article is protected by copyright. All rights reserved.

11, M, SP	A+C+ R	SCIT, natural, Grass	Updosing (Conventional)	Moderate**: Dyspnoea+Urticaria	3 hours	6 hours	Adrenaline im+ Anti-H1 im + Corticosteroids im	Next dose <=50%
12, M, FR	C+R	SLIT, drops, Mites	Maintenance	Mild: Conjunctivitis +Rhinitis	1 hour	45 days	None	Started again
13, F, FR	R	SLIT, drops, <i>Alternaria</i>	Maintenance	Mild: Cough	1 day	1 day	Oral corticosteroids	AIT discontinued
13, F, SP	A+C+ R	SCIT, natural, Tree	Updosing (Conventional)	Moderate**: Rhinitis +Urticaria	5 hours	2 hours	Anti-H1 im+ Corticosteroids im	Same dose repeated
14, M, SP	A+R	SCIT, natural, Grass	Updosing (Conventional)	Mild: Chest discomfort+Urticaria	90 min	30 min	Corticosteroids im	Next dose <=50%
14, M, SP	C+R	SCIT, natural, Grass	Updosing (cluster)	Mild: Urticaria	90 min	10 hours	Oral anti-H1	No
			Updosing (cluster)	Mild: Urticaria	90 min	10 hours	Oral anti-H1	Same dose repeated
14, M, SP	A+C+ R	SCIT, natural, Grass	Updosing (rush)	Mild: Urticaria	90 min	12 hours	Oral anti-H1	No
			Updosing (rush)	Mild: Urticaria	90 min	12 min	Oral anti-H1	Next dose <=50%
15, F, GR	A+R	SCIT, natural, Tree	Updosing (cluster)	Mild: Cough+ Drop FEV1> 10%	1 day	11 days	Beta 2 agonists	No
15, F, SP	A+C+ R	SCIT, natural, Mites	Updosing (cluster)	Mild: Asthma+ Cough+ Bronchospasm+ Chest discomfort+ Wheezing	30 min	30 min	Oral anti-H1+Beta 2 agonists+Oxygen	No
16, M, SP	A+C+ R	SCIT, allergoid, Grass	Maintenance	Moderate: Angioedema	30 min	2 hours	Oral anti-H1	No
16, F, SP	A+C+ R	SCIT, natural, Mixture (Grass + Cupressus)	Updosing (Conventional)	Mild: Asthma	22 hours	1 hour	Beta 2 agonists	Next dose <=50%
			Updosing (Conventional)	Moderate: Asthma	24 hours	3 days	Anti-H1 + Oral corticosteroids	AIT discontinued
18, F, SP	A+C+ R	SCIT, natural, Mites	Updosing (Conventional)	Mild: Dyspnoea	15 min	15 min	Beta 2 agonists	Same dose repeated

Each line represents one patient-treatment. In the five patients having experienced two reactions, the latter are listed chronologically. SCIT: subcutaneous immunotherapy; SLIT: sublingual immunotherapy; FR: France; GR: Germany; SP: Spain; R: rhinitis; C: conjunctivitis; A: asthma; Anti-H1: H1 antihistamines, im: intramuscular, iv: intravenous.

* This reaction was classified by the physician as severe and serious. ** SRs classified as anaphylaxis.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Table 4: Frequency of SRs (coded using the MedDRA classification) by the time of onset and the administration route (SCIT vs. SLIT).

ONSET OF SYSTEMIC REACTIONS									
	< 30 min (n=8, 27.6%)		30-60 min (n=2, 6.9%)		60-120 min (n=8, 27.6%)		>120 min (n=11, 37.9%)		TOTAL (n=29)
	SCIT (%)	SLIT (%)	SCIT (%)	SLIT (%)	SCIT (%)	SLIT (%)	SCIT (%)	SLIT (%)	
Symptom									
Urticaria	1 (10%)	0	0	0	5 (50%)	0	4 (40%)	0	10
Asthma	1 (14.3 %)	0	0	0	1 (14.3 %)	0	5 (71.4 %)	0	7
Allergic rhinitis	0	0	1 (33.3 %)	1 (100%)	1 (33.3 %)	0	1 (33.3 %)	0	4
Cough	1 (33.3 %)	0	0	0	1 (33.3 %)	0	1 (33.3 %)	1 (100%)	4
Bronchospasm	2 (66.7 %)	0	0	0	0	0	1 (33.3 %)	0	3
Vomiting	0	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	3
Dyspnoea	1 (50%)	0	0	0	0	0	1 (50%)	0	2
Chest discomfort	1 (50%)	0	0	0	1 (50%)	0	0	0	2
Conjunctivitis	0	0	0	1 (100%)	0	0	0	0	1
Angioedema	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	1
Chest tightness	0	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	1
Wheezing	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	1
Flushing	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	1
Headache	0	0	0	0	1 (100%)	0	0	0	1
System Organ Class (grouped disorders)									
Respiratory	3 (21.7 %)	0	3 (7.1%)	1 (50%)	2 (14.3 %)	0	8 (57.1 %)	1 (50%)	16
Skin	2 (18.2 %)	0	0	0	5 (45.5 %)	0	4 (36.4 %)	0	11
General	1 (50%)	1 (100%)	0	0	1 (50%)	0	0	0	3

This article is protected by copyright. All rights reserved.

	02 (66.7%)	00	00	00	01 (33.3%)	3
Gastrointestinal	00	01 (100%)	00	00	00	1
Eye disorders	00	00	10 (100%)	00	00	1
Nervous system	00	00	10 (100%)	00	00	1
Vascular	10 (100%)	00	00	00	00	1
Anaphylaxis						
Anaphylaxis	00	00	00	00	30 (100%)	3

The following symptoms were not reported and thus not included in the table: generalized pruritus, sensation of foreign body, erythema, generalized erythema, dysphagia, dizziness, abdominal pain, fatigue, dysphonia, drop in blood pressure, diarrhea, hypotension, laryngeal edema, loss of consciousness, nausea, syncope, tachycardia. Cardiac SOC's were not recorded.

Table 5. Univariate analysis comparing the appearance of SR in the groups created by each variable

Risk comparison	Overall odds ratio [95%CI]	3 to 11 yo Odds ratio [95%CI]	12 to 18 yo Odds ratio [95%CI]
Age ≤11 yo vs. ≥12 yo	1.25 [0.56-2.82]	NA	NA
Gender: male vs. female	1.39 [0.59-3.27]	3.27 [0.72-14.85]	0.67 [0.20-2.22]
History of non-allergic disease	4.18 [0.53-32.8]	10.39 [1.16-93.06]	0% vs. 1.4%
Previous cardiovascular disease	67.5* [4.10-1112.8]	100% vs. 1.6%	NA: 0% vs. 1.4%
Previous mastocytosis	NA: 0% vs. 1.5%	NA: No mastocytosis	NA: 0% vs. 1.4%
Previous anaphylaxis	NA: 0% vs. 1.5%	NA: 0% vs. 1.7%	NA: 0% vs. 1.4%
Atopic dermatitis	0.563 [0.131-2.412]	0.951 [0.208-4.345]	NA: 0% vs. 1.5%
Chronic urticaria	7.464 [0.91-61.35]	NA: 0% vs. 1.7%	11.329 [1.273-100.834]
Allergic rhinitis	NA: 0% vs. 1.6%	NA: 0% vs. 1.9%	NA: 0% vs. 1.4%
Allergic conjunctivitis	1.099 [0.453-2.666]	1.234 [0.376-4.044]	0.993 [0.261-3.776]
Allergic asthma	1.051 [0.457-2.417]	0.614 [0.204-1.846]	1.981 [0.522-7.523]
Food allergy	1.347 [0.397-4.569]	1.777 [0.386-8.177]	0.913 [0.115-7.223]

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Drug allergy	NA: 0% vs. 1.5%	NA: 0% vs. 1.4%	NA: 0% vs. 1.7%
Receiving any active treatment	0.685 [0.303-1.553]	0.923 [0.307-2.773]	0.492 [0.143-1.693]
Sensitization to pollen	2.153 [0.8-5.797]	3.904 [0.859-17.734]	1.205 [0.317-4.581]
Sensitization to mites	0.407* [0.18-0.94]	0.222* [0.61-0.815]	0.747 [0.226-2.469]
Sensitization to epithelia	1.233 [0.508-2.996]	1.449 [0.441-4.761]	1.040 [0.273-3.957]
Sensitization to moulds	1.179 [0.348-3.993]	0.607 [0.078-4.724]	2.087 [0.443-9.832]
Sensitization to food	1.647 [0.485-5.6]	3.076 [0.826-11.451]	NA: 0% vs. 1.5%
Previous course of AIT	1.104 [0.326-3.740]	NA: 0% vs. 1.8%	2.064 [0.540-7.888]
>3 vs. ≤3 pollen sensitizations	3.793* [1.601-8.987]	5.658* [1.805-17.737]	2.455 [0.641-9.4]
Current AIT: dander	NA: 0% vs. 1.5%	NA: 0% vs. 1.7%	NA: 0% vs. 1.4%
Current AIT: weed pollen	NA: 0% vs. 1.7%	NA: 0% vs. 1.4%	NA: 0% vs. 1.5%
Current AIT: <i>Alternaria</i>	1.927 [0.444-8.359]	1.378 [0.175-10.844]	2.863 [0.354-23.173]
Current AIT: grass pollen	2.474* [1.1-5.568]	4.038* [1.339-12.178]	1.442 [0.418-4.975]
Current AIT: mites	0.269* [0.1-0.725]	0.174* [0.038-0.792]	0.408 [0.108-1.55]
Current AIT: tree pollen	2.835 [1.042-7.715] P=0.051	3.026 [0.813-11.262]	2.556 [0.541-12.08]
Current AIT: mixture	0.366 [0.049-2.728]	NA: 0% vs. 1.9%	0.864 [0.109-6.833]
SCIT vs. SLIT	1.53 [0.57-4.12]	2.00 [0.55-7.34]	1.15 [0.25-5.38]
Natural extract vs. allergoid (for the 1127 SCIT treatments)	8.41* [1.93-36.57]	9.19* [1.16-73.14]	7.73** [0.96-62.15]
Any premedication	0.56 [0.17-1.88]	0.35 [0.05-2.74]	0.81 [0.17-3.76]

The odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)] for each variable was calculated for the different populations. If not specified, the comparison was made for the variable Yes vs. No. Statistically significant differences ($p < 0.05$) are indicated by *. **= in Natural Vs Allergoid for the 12-18 yo population $p = 0.038$, but the confidence interval crossed the non-effect line. NA= not applicable, since the OR could not be calculated if one of the SR rates was 0%. yo: years old; SCIT: subcutaneous immunotherapy; SLIT: sublingual immunotherapy; AIT: allergen immunotherapy; HDM: house dust mite.

Accepted Article

Figure 1: Pharmacological treatments for AIT-associated SRs

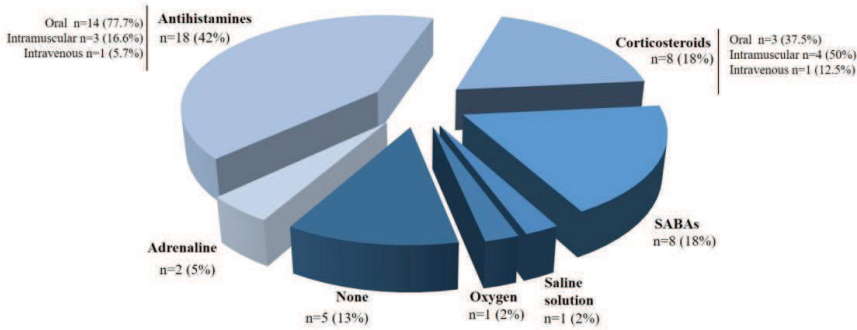


Table E1. Positivity and diagnostic methods for allergen sensitization

Allergen	Both tests (SPT and sIgE) positive	Only SPT>3mm	Only sIgE	Clinical relevance, according to the physician
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pollen	710 (45)	295 (18.7)	6 (0.4)	799 (50.6)
Mites	581 (36.8)	352 (22.3)	2 (0.1)	807 (51.1)
Animal dander	161 (10.2)	231 (14.6)	4 (0.3)	177 (11.2)
<i>Alternaria</i>	97 (6.1)	70 (4.4)	4 (0.3)	84 (5.3)
Food	89 (5.6)	36 (2.3)	2 (0.1)	116 (7.4)
Latex	1 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.1)

Patients were evaluated with both skin prick tests (SPTs) and serum specific IgE (sIgE) assays, SPTs only or sIgE assays only.

Table E2. Pollen sensitization patterns

Pollen	Total (n=1578) n (%)	3-11 yo (n=767) n (%)	12-18 yo (n=811) n (%)
Grass	845 (53.5)	369 (48.1)	476 (58.7)
Olive	371 (23.5)	170 (22.2)	201 (24.8)
Birch	194 (12.3)	96 (12.5)	98 (12.1)
<i>Cupressus</i>	188 (11.9)	88 (11.5)	100 (12.3)
Plantago	142 (9)	54 (7)	88 (10.9)
Plane tree	93 (5.9)	37 (4.8)	56 (6.9)
Hazel	74 (4.7)	38 (5)	36 (4.4)
<i>Chenopodium</i>	67 (4.2)	29 (3.8)	38 (4.7)
Ash	60 (3.8)	22 (2.9)	38 (4.7)
Alder	59(3.7)	28 (3.7)	31 (3.8)
Mugwort	52 (3.3)	21 (2.7)	31 (3.8)
Saltwort	42 (2.7)	22 (2.9)	20 (2.5)
Parietaria	36 (2.3)	10 (1.3)	26 (3.2)
Ragweed	29 (1.8)	13 (1.7)	16 (2)

Pollen sensitization patterns in surveyed patients (the numbers correspond to patient-treatments).

Table E3. SCIT updosing schedules, by country and type of formulation.

	SCIT UPDOSING											
	Natural				Allergoid				Total			
	FR	GR	SP	Total	FR	GR	SP	Total	FR	GR	SP	Total
Conventional	42 (91.3%)	38 (84.4%)	269 (55.7%)	349 (60.8%)	9 (100%)	40 (55.6%)	85 (18.0%)	134 (24.2%)	51 (92.7%)	78 (66.7%)	354 (37.1%)	483 (42.8%)
Cluster	4 (8.7%)	7 (15.6%)	199 (41.2%)	210 (36.6%)	0	7 (9.7%)	220 (46.6%)	227 (41.0%)	4 (7.3%)	14 (12.0%)	419 (43.9%)	437 (38.8%)
Rush	0	0	15 (3.1%)	15 (2.6%)	0	25 (34.7%)	167 (35.4%)	192 (34.7%)	0	25 (21.4%)	182 (19.1%)	207 (18.4%)
Total	46 (100%)	45 (100%)	483 (100%)	574 (100%)	9 (100%)	72 (100%)	472 (100%)	553 (100%)	55 (100%)	117 (100%)	955 (100%)	1127 (100%)

SCIT treatments by country and updosing schedule. FR: France; GR: Germany; SP: Spain

Table E4. SCIT maintenance schedules, by country and type of formulation.

	SCIT MAINTENANCE											
	Natural				Allergoid				Total			
	FR	GR	SP	Total	FR	GR	SP	Total	FR	GR	SP	Total
<u>Coseasonal</u>	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Perennial	45 (97.8%)	44 (97.8%)	482 (99.8%)	571 (99.5%)	9 (100.0%)	61 (84.7%)	429 (90.9%)	499 (90.2%)	54 (98.2%)	105 (89.7%)	911 (95.4%)	1070 (94.9%)
<u>Preseasonal</u>	0	1 (2.2%)	0	1 (0.2%)	0	8 (11.1%)	17 (3.6%)	25 (4.5%)	0	9 (7.7%)	17 (1.8%)	26 (2.3%)
<u>Pre/coseasonal</u>	1 (2.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	3 (4.2%)	26 (5.5%)	29 (5.2%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)	26 (2.7%)	30 (2.7%)
Total	46 (100.0%)	45 (100.0%)	483 (100.0%)	574 (100.0%)	9 (100.0%)	72 (100.0%)	472 (100.0%)	553 (100.0%)	55 (100.0%)	117 (100.0%)	955 (100.0%)	1127 (100.0%)

SCIT treatments by country and maintenance schedule. FR: France; GR: Germany; SP: Spain

Figure E5. Comparison of the frequency of individual symptoms in SRs, by AIT administration route

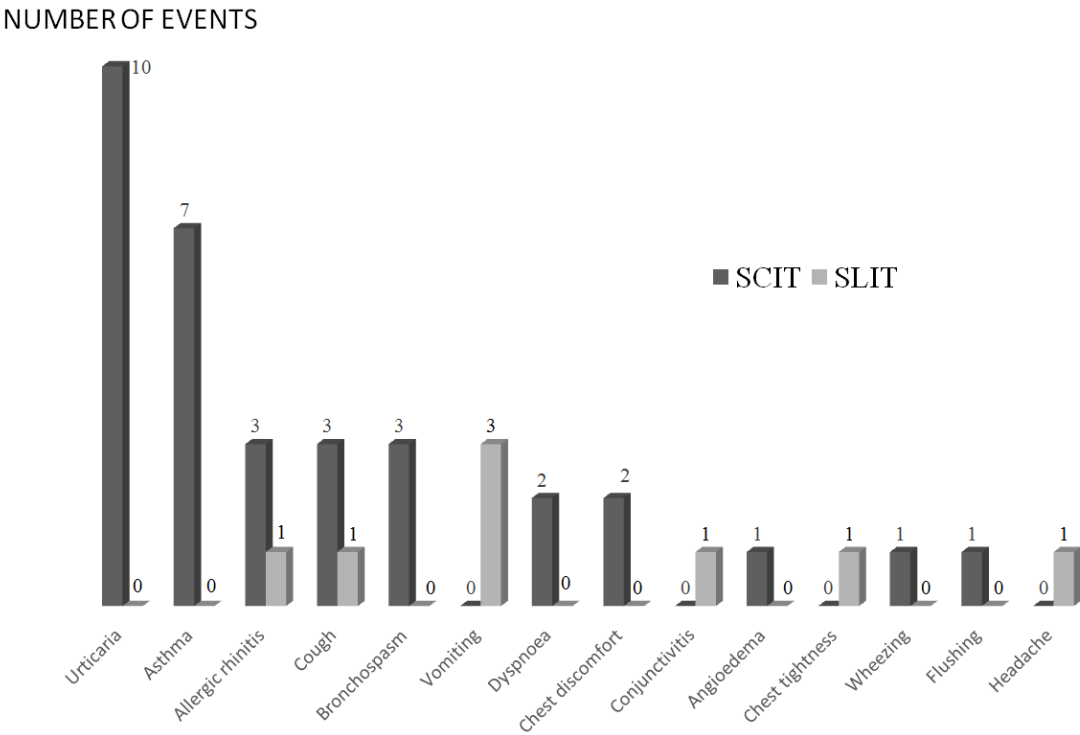


Table E6. Associations between the severity of SRs, the characteristics of AIT and the treatments used to control the SRs.

Item	Severity			P value
	Mild	Moderate	Severe	
Updosing	19 (82.6%)	4 (17.4%)	0 (0%)	0.023
Maintenance	2 (33.3%)	3 (50%)	1 (16.7%)	
Adrenaline use	0 (0%)	2 (28%)	0 (0%)	0.034
Corticosteroid use	3 (14.3%)	4 (57.1%)	1 (100%)	0.023
Fluid use	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	<0.0001
Intramuscular route	1 (4.8%)	3 (42.9%)	0 (0%)	0.037
Intravenous route	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	<0.0001

Significant associations between AIT updosing schemes, treatments of SR and the severity of SRs.

Table E7. Specific SOC's involved in SRs, and associations with treatment characteristics.

Item	Presence of the SOC “gastrointestinal disorders”		P value
	Yes	No	
Use of any drug to treat SR	0 (0%)	24 (92.3%)	0.003
Item	Presence of the SOC “respiratory disorders”		P value
	Yes	No	
Use of corticosteroids	7 (43.8%)	1 (7.7%)	0.044
Use of SABAs	8 (50%)	0 (0%)	0.003
Use of ≥ 2 different drugs	8 (50%)	0 (0%)	0.020
Use of inhaled route	8 (50%)	0 (0%)	0.003
Item	Presence of the SOC “skin disorders”		P value
	Yes	No	
Use of antihistamines	10(90.9%)	7 (38.9%)	0.008
Use of the intramuscular route	4 (36.6%)	0 (0%)	0.14
Use of SABAs	0 (0%)	8 (44.4%)	0.012
Use of inhaled route	0 (0%)	8 (44.4%)	0.012
Item	Presence of anaphylaxis		P value
	Yes	No	
Use of adrenaline	2 (66.7%)	0 (0%)	0.007
Use of corticosteroids	3 (100%)	5 (19.2%)	0.015
Use of ≥ 2 different drugs	3 (100%)	5 (19.2%)	0.031
Use of the intramuscular route	3 (100%)	1 (3.8%)	0.001

Data on differences in the treatments used to control the SRs, as a function of the involvement of specific SOC's. SABA: short-acting beta 2 agonist

13

Discusión conjunta del proyecto

El proyecto EASSI es la primera iniciativa académica donde se recogen datos de manera prospectiva con cuestionarios unificados, en diversos centros de 3 países europeos, sobre seguridad de la inmunoterapia con aeroalérgenos por ambas rutas comercializadas, subcutánea y sublingual. Se reclutaron 4316 pacientes (de 3 a 76 años), que recibieron 4363 tratamientos, entre los que se produjeron 109 reacciones sistémicas. Estas reacciones las padecieron el 2,1% de la población, con una incidencia global de reacciones estimada del 0,023 por paciente/año de tratamiento. Los cuestionarios se mostraron eficaces para recabar la información más relevante sobre las reacciones, los pacientes y los médicos prescriptores.

La información necesaria para realizar un buen análisis de las reacciones sistémicas se recogió mediante 3 cuestionarios, uno para el doctor (DQ), otro para la información de cada paciente (PQ) y un tercero (RQ), empleado únicamente en caso de producirse una reacción sistémica, siguiendo las recomendaciones internacionales de la guía CHERRIES para su diseño (Eysenbach, 2004). La estratificación de la recogida de información facilitó probablemente la adhesión de los médicos al proyecto al minimizar y fragmentar el tiempo necesario para completarlos.

Idealmente, las reacciones adversas deberían recogerse siempre siguiendo la misma clasificación (Cox y cols., 2010), sin embargo, actualmente están vigentes dos propuestas de la comunidad científica (Álvarez-Cuesta y cols., 2006; Cox y cols., 2010), además de algunas más que se emplearon en el pasado (Bernstein y cols., 2010; Bousquet y cols., 1998; Epstein y cols., 2014; Lockey y cols., 1988; Malling y Weeke B, 1993; Sharkey y Portnoy, 1996) y que aún hoy siguen usándose, lo que dificulta la comparación entre los distintos estudios. Por otro lado, no solo se emplean distintas clasificaciones, sino también distintas terminologías para describir los eventos. Existen diversas iniciativas para crear un diccionario médico universal, siendo las más relevantes el SNOMED CT (Systemized Nomenclature of Medical Clinical Terms)

(“SNOMED Clinical Terms® (SNOMED CT®)”), la NDF-RT (National Drug File–Reference Terminology) (“NDF-RT”) y el diccionario MedDRA (Medication Dictionary for Regulatory Activities). El uso del diccionario MedDRA se ha extendido en los últimos años (Moreno y cols., 2015; Tabar y cols., 2015), aunque sigue sin ser la norma única de transmitir esta información (Pfaar y cols., 2013). En el presente estudio se optó por emplear MedDRA (“MedDRA,”) dado que está recomendado por la EMA para la comunicación de cualquier reacción adversa tanto en ensayo clínico como en vida real y, a la postre, el empleo de sus dos niveles de clasificación, por síntomas (LLT) y por órganos (SOC), resultó muy útil y práctico para el análisis.

En términos de logística, al tratarse de un estudio multicéntrico en distintos países, el empleo de una base de datos centralizada se hacía imperativo. Sin embargo, dado el escaso presupuesto, no se pudo contar con la ayuda de una empresa que diseñase una plataforma personalizada. Este problema fue solventado, como en otros estudios semejantes en medicina, mediante el empleo de plataformas de bajo presupuesto (Allen y cols., 2012). En EASSI, se optó por emplear la plataforma SurveyMonkey®, también empleada por la propia EAACI en las diversas encuestas que envía a sus miembros. Esta plataforma, aun teniendo ciertas limitaciones, resulta muy económica (850 euros anuales), aporta un almacenaje seguro de los datos (Secure Sockets Layer, SSL) y la flexibilidad suficiente para confeccionar cuestionarios cortos, rápidos, con respuestas acotadas a opciones sugeridas y con la funcionalidad de lógica de respuesta.

Haber reclutado 4363 tratamientos en los 14 meses de duración de la fase de inclusión fue todo un éxito. Dos de los factores responsables de este logro fueron la disgregación de los datos y la política de incentivos a los médicos participantes. La disgregación de los datos se llevó a cabo a dos niveles. Por un lado, todos los pacientes se incluyeron de manera anónima según los requerimientos legislativos de cada país y, por otro, los datos identificativos de los médicos se desvincularon de la información sobre pacientes y reacciones, de modo que el equipo que analizó los datos desconocía por completo la identidad del médico que los había proporcionado, facilitando la transmisión sin sesgos de la información.

Para alentar a la participación, se plantearon una serie de recompensas por niveles de compromiso con el estudio. Se realizaron diplomas de participación certificados por la EAACI, con efectos curriculares para todos los médicos. Además, todos los

médicos fueron nombrados en los agradecimientos de las principales publicaciones. Como máximo nivel de reconocimiento, los investigadores participantes con el mayor número de pacientes han sido incluidos como coautores de cada uno de los manuscritos.

En la fase de diseño se decidió incluir población tanto pediátrica como adulta con el doble fin de dar una visión global del tratamiento en cualquier candidato potencial, y además, realizar un análisis específico de la subpoblación pediátrica. Los pacientes pediátricos son siempre el grupo más vulnerable y, por diversas razones (éticas, económicas y metodológicas), se realizan menos ensayos clínicos en ellos que en sujetos adultos (Joseph y cols., 2015), resultando en un menor grado de evidencia en seguridad y eficacia. En alergia, una potencial restricción del empleo de la inmunoterapia en niños por el menor número de estudios (Calderon y cols., 2012) en esta población puede resultar especialmente negativo, dado que al ser un tratamiento con capacidad de inmunomodular la respuesta (Jutel y cols., 2015), su efecto puede ser incluso más potente dada la mayor plasticidad de su sistema inmune (Calderon y cols., 2012). La necesidad de mejorar el conocimiento en eficacia y seguridad de la inmunoterapia está reconocida y existen unos planes diseñados por la EMA, denominados los Pediatric Investigation Plans (PIP) para cubrir dicho vacío (Eichler y Soriano, 2011; “EMA. PIP plans”). De este modo, y con el análisis específico de la cohorte infantil, se ha pretendido aportar datos concretos de esta población para cubrir parte de estas necesidades de conocimiento.

La edad media de los pacientes reclutados fue $26 \pm 14,3$ SD años, con el interesante rango de 3 a 74 años, desafiando el límite inferior recomendado de 5 años en las guías para la indicación de inmunoterapia (Zuberbier y cols., 2010). De la población global, 1563 pacientes tenían 18 o menos años de edad, media $11,7 \pm 3,9$ SD. El perfil de sensibilización fue similar tanto en la población global como en la población pediátrica, siendo los pólenes el primer sensibilizante, seguido de los ácaros. Se apreció un mayor porcentaje de polisensibilización entre los pediátricos que en el conjunto de sujetos del estudio (62,5% vs 45,7% respectivamente), posiblemente reflejo del aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en generaciones más jóvenes respecto a las de mayor edad (Asher y cols., 2006). La prevalencia del asma fue similar en ambas poblaciones aunque ligeramente más elevado en pediátricos (62,5% vs 52,5%). En niños, tal y como se ha descrito en otras cohortes (Dondi y cols., 2013), la presencia de polisensibilización se asociaba significativamente con el asma.

La inmunoterapia prescrita tanto en población global como en pediátrica fue predominantemente con un único alérgeno, dejando las mezclas para una minoría de los pacientes (10,6% y 10,5% respectivamente) y siempre manteniendo al mínimo el número de alérgenos incluidos (90% y 88,6% de las mezclas limitadas a 2 alérgenos en población global y pediátricos) a pesar de las altas cifras de polisensibilización detectadas. En EASSI no se han detectado diferencias significativas en el riesgo a presentar una reacción sistémica entre los pacientes con inmunoterapia monoalérgeno de aquellos que emplearon una mezcla, tal y como se debate en la comunicad científica (Moisés A. Calderón y cols., 2012), aunque tal vez esta ausencia de diferencia se deba a una baja potencia relativa debido a lo homogénea que era la población para esta variable. Siendo un estudio de vida real, es interesante confirmar la buena adherencia a las guías europeas de prescripción (Zuberbier y cols., 2010) y la gran diferencia que existe con la práctica en Norteamérica(Nelson y cols., 2013).

Debido a que dos (Alemania y España) de los 3 países son conocidos por prescribir productos por ruta subcutánea preferentemente, la mayoría de los pacientes en EASSI recibieron la vacuna por esta ruta. Aceptando que el tratamiento sublingual fue minoritario, el porcentaje de sujetos en SLIT fue similar en el grupo pediátrico (28.6%) al del grupo total (22,1%). Este hecho, contrasta parcialmente con lo recomendado en las guías de SLIT (Canonica y cols., 2014) donde se sugiere que esta ruta probablemente sea la preferible en niños debido a la “supuesta” capacidad disminuida para identificar reacciones sistémicas en este grupo y para evitar el empleo de inyecciones, a pesar de la existencia de estudios confirmando que la seguridad de SCIT en niños no difiere significativamente de la de adultos (Rodríguez Pérez y Ambriz Moreno, 2006).

El dato que cubre el objetivo primario del estudio lo constituyen las 109 reacciones sistémicas, que afectaron al 2,1% de la población global, 2,3% y 1,0% entre sujetos con SCIT y SLIT respectivamente. Este porcentaje de pacientes puede considerarse bajo si lo comparamos con otros estudios con un diseño similar (prospectivos, varios alérgenos, distintos tipos de extracto, por ruta subcutánea), donde se rondan cifras similares del 3,28% (Schiappoli y cols., 2009), 3,7% (Moreno y cols., 2004), 3,4% (Serrano y cols., 2009) o incluso mayores 10,6% (Justicia y cols., 2007). Hay que tener en cuenta que casi todos los estudios citados se realizaron con extractos depot no polimerizados y que las cifras de estudios con productos polimerizados si parecen un poco más bajas (1,5% (Casanovas y cols., 2005)).

La mayoría de los datos de reacciones sistémicas en los estudios publicados únicamente reflejan el porcentaje de pacientes o de dosis implicadas, sin integrar el periodo de tiempo en el que éstas suceden, por lo que tal vez, el parámetro ideal para comparar la incidencia de reacciones sea la tasa paciente/año. En EASSI, la incidencia estimada de reacciones sistémicas en población global fue de 0,023 por paciente/año y en la población pediátrica de 0,017 por paciente/año. Aunque este dato no suele publicarse, recientemente ha salido un interesante documento (Madsen y cols., 2016) que aporta la estimación de la frecuencia para las reacciones graves (tipo 3 y 4 según la clasificación EAACI 1993, (Malling y Weeke B, 1993) en su propio estudio prospectivo de 10 años de duración. Comunican una cifra de reacciones graves del 0,042 pacientes/año, mientras que en EASSI, solo se recogieron 4 reacciones graves (una de éstas en niños), todas en SCIT, y con una tasa es de 0,00111 pacientes/año.

De acuerdo con el diccionario MedDRA, el órgano (SOC) que se afectó un mayor número de veces, 58,7% de las reacciones, fue el respiratorio, aunque el síntoma (LLT) más frecuente fue la urticaria, seguida de rinitis y en tercer lugar disnea, detectándose una distribución similar entre niños. Al evaluar los síntomas acontecidos en las reacciones sistémicas hay que tener en cuenta sus características, pero también su temporalidad. Según las recomendaciones de la EAACI (Alvarez-Cuesta y cols., 2006), todos los pacientes en SCIT son monitorizados los siguientes 30 minutos a su administración, y por lo tanto, las reacciones que cursan en ese periodo, aunque pudieran ser más graves, serían rápidamente controlables por el personal médico. Aunque la presencia de síntomas respiratorios, incluso aislados, puede ser una manifestación grave y criterio de anafilaxia (Simons y cols., 2011), estos síntomas aparecieron de manera significativa con mayor frecuencia en los 30 minutos posteriores a la inyección. Además, las 4 reacciones graves recogidas en EASSI también sucedieron todas en los siguientes 30 minutos a la inyección, reforzando las recomendaciones tanto de la EAACI como de la AAAAI (Alvarez-Cuesta y cols., 2006; Cox y cols., 2011). Por el contrario, y al igual que está descrito por otros autores (Pfaar y cols., 2012), los síntomas cutáneos del tipo urticaria aparecieron, predominantemente, a partir de los 30 minutos de la administración, y aunque llamativos, este tipo de manifestaciones no suelen implicar un riesgo vital.

Un enfoque menos complaciente de la situación nos arroja datos más preocupantes: de las 20 anafilaxias, 9 (45%) se produjeron pasados los 30 minutos; de las 27 reacciones

moderadas, 18 (66,7%) sucedieron también más allá de los 30 minutos de la observación médica recomendada. En la población pediátrica esta tendencia fue incluso más marcada, con el 72,4% de las reacciones y los 3 episodios de anafilaxia manifestándose todos tardíamente (más de 30 minutos). Estos hallazgos sobre la alta prevalencia de reacciones tardías, ya descritos por otros autores (Bernstein y cols., 2004), mantienen abierto el debate sobre el tiempo idóneo de observación obligatorio del paciente y son fuente de discrepancia entre algunas guías muy respetadas, como la guía de la Sociedad de Alergia e Inmunología Británica (BSAI), donde se recomienda de permanecer en el centro médico 60 minutos tras la administración (Walker y cols., 2011). En EASSI, dicha directriz hubiese tenido un impacto bajo, dado que únicamente 2 de las 18 reacciones moderadas tardías y 2 de las 9 anafilaxias tardías sucedieron de los 30 a los 60 minutos. Es probable, que la mejor estrategia sea hacer hincapié en la educación del paciente, suministrar un plan personalizado e incluso replantear la necesidad de prescribir autoinyectores de adrenalina a pacientes en SCIT, tal y como sugieren algunos autores (Fitzhugh y Bernstein, 2016). En esta línea, y posiblemente con una perspectiva demasiado polarizada, existe alguna publicación sugiriendo que los 30 minutos de espera obligatorios, “no están justificados” (Madsen y cols., 2016) y que podrían omitirse para favorecer el ahorro de tiempo.

Evaluando la actitud terapéutica ante las reacciones adversas en los estudios publicados, se advierte un empleo insuficiente de la adrenalina, detectando su falta de uso en el 35% de las anafilaxias, a pesar de que el 94,6% de los médicos se identificaron como alergólogos con una experiencia media de 20 años. A pesar de las claras y enfáticas recomendaciones de las guías de anafilaxia (Muraro y cols., 2014; Simons y cols., 2011) sobre la aplicación precoz de adrenalina, se sigue detectando una alarmante infrautilización incluso en las condiciones más idóneas de los ensayos clínicos. A modo de ejemplo, en un reciente estudio (Kleine-Tebbe y cols., 2014) con un extracto depot con 450 sujetos, se recogieron 9 reacciones anafilácticas; de éstas, 8 sucedieron en sujetos con tratamiento activo y no recibieron adrenalina y la novena, en un sujeto del grupo placebo que recibió adrenalina por vía subcutánea, en vez de intramuscular. Existen multitud de estudios donde tampoco hay una correspondencia entre el número de reacciones graves o moderadas y el uso de la adrenalina o bien estudios donde no se describe cuando se emplea dicho fármaco (Frew y cols., 2006; Hauswald y cols., 2013; Walker y cols., 2001).

En EASSI, el 88% de las reacciones adversas sucedieron con extractos subcutáneos, siendo esta ruta un factor de riesgo identificado en el análisis univariante de la población global, coincidiendo con lo esperable (Canonica y cols., 2014), pero sin llegar a ser significativo en la población pediátrica. Es poco probable que la inesperada falta de significación estadística de este dato entre los niños se deba a una falta de diferencia real, sino más bien a una falta de potencia estadística dado el número bajo de reacciones sistémicas en este subgrupo. Profundizando en este análisis, se advirtió que cualitativamente las reacciones en SLIT fueron menos graves: no hubo anafilaxias, el síntoma más frecuente fueron vómitos y, en 4 de las 6 reacciones, no fue preciso administrar medicación antialérgica.

En el análisis univariante para la identificación de factores de riesgo para padecer reacciones sistémicas, surgieron los siguientes: padecer asma de base, estar sensibilizado a pólenes, a epitelios, realizar inmunoterapia con gramíneas, emplear la ruta subcutánea y el empleo de extractos depot comparado con los polimerizados. Es interesante que a pesar de no alcanzar significación estadística, el hecho de presentar enfermedad cardiovascular basal y estar sensibilizado a hongos mostraron una clara tendencia a incrementar el riesgo de reacción sistémica, siendo probable que con una población mayor, estas variables hubiesen sido determinantes. Por el contrario, la presencia de sensibilización a ácaros, emplear una inmunoterapia de ácaros, la ruta sublingual o extractos polimerizados, fueron factores que se asociaron con menor riesgo de reacciones sistémicas.

El análisis multivariante se aplicó exclusivamente para la subpoblación recibiendo SCIT, debido al mayor número de eventos que analizar. Este enfoque permitió depurar los potenciales factores de riesgo, seleccionando los más independientes y consistentes. Se identificaron como factores de riesgo el asma de base, el empleo de extractos naturales en vez de polimerizados, la ausencia de tratamiento basal contra la alergia, la sensibilización a pólenes, la sensibilización a epitelios y el empleo de pautas cluster. Estos hallazgos son discutidos extensamente en los manuscritos sobre EASSI que constituyen esta tesis. De los factores de riesgo, el asma basal y los extractos nativos vs polimerizados ya eran conocidos, esperables y descritos en otras publicaciones (Abramson y cols., 2010; Jutel y cols., 2015; Lockey y cols., 1987; Pfaar y cols., 2014). La influencia de las distintas pautas de ascenso sobre la aparición de efectos adversos ha sido siempre muy debatida (Bernstein y Epstein, 2011; Cox y cols., 2006); en EASSI la

pauta rush demostró ser la más segura, incluso por encima de la cluster, debido posiblemente a la asociación de la pauta rush con el uso de polimerizados. La sensibilización a pólenes resultó ser un factor de riesgo para presentar reacciones sistémicas, y la sensibilización a ácaros un marcador de menor riesgo para presentar anafilaxia. Estos hallazgos son contrarios a lo publicado por otros investigadores, donde la sensibilización a alérgenos perennes suele ser un determinante de mayor riesgo (Moreno y cols., 2004). Por otro lado, el mayor riesgo en polínicos observado en EASSI no puede ser justificado por una mayor incidencia de reacciones durante la estación de polen, tal y como se ha identificado en otras publicaciones (Bernstein y cols., 2004), ya que la mayoría de las reacciones con estos extractos ocurrieron fuera de dicha estación. En la cohorte pediátrica, la sensibilización a 4 o más pólenes también se comportó como un factor de riesgo, posiblemente por ser un marcador de patología alérgica más evolucionada (Dondi y cols., 2013) y por ende, más grave. Paradójicamente, los sujetos en tratamiento basal con fármacos antialérgicos presentaron menor riesgo que aquellos sin tratamiento, posiblemente debido a tener su patología de base con un mayor grado de control (Demoly y cols., 2013, 2016), lo que sugiere a su vez, cierto grado de falta de control no identificada entre los pacientes que se están vacunando en el día a día. Además, y según lo descrito ya previamente (Nielsen y cols., 1996), el empleo de antihistamínicos puede favorecer la tolerancia de la inmunoterapia. El hallazgo más inesperado, del que no hemos encontrado referencia alguna, es la mayor predisposición a presentar reacciones sistémicas en los sujetos sensibilizados a epitelio de animal independientemente del contenido alérgico de la inmunoterapia pautaada, lo que sin duda, merece ser estudiado en profundidad en futuros proyectos.

Fruto del análisis multivariante, se generó una ecuación para estimar el riesgo de un paciente específico. Entre el material suplementario al artículo original, se aportó una hoja de cálculo Excel que permite que cualquier lector, y empleando las variables identificadas en el análisis multivariante, pronostique el riesgo relativo de un paciente comparado con el de otro, pudiendo tal vez con dicha información, modificar la inmunoterapia pautaada finalmente para seleccionar la que menor riesgo conlleve. Este tipo de fórmulas pronósticas ya se han empleado en el campo de la alergia, en el contexto de patología respiratoria (Quirce y cols., 2006) y también en la alergia a alimentos para predecir las probabilidades de superar la alergia a leche en pacientes

alérgicos(Wood y cols., 2013)a partir de algunos datos mínimos sobre su situación basal. Estas fórmulas en el caso de la leche (“Graph for CoFAR. Milk”) y huevo (“Graph for CoFAR. Egg”), están incluso disponibles en formato de página web para su uso público. En el caso de EASSI, la fórmula suministrada es actualmente sólo válida para la población estudiada, pero se podría, en fases futuras, realizar una validación de la misma en otra población con el fin de seleccionar las variables más relevantes y valorarla potencial generación de algún índice pronóstico de riesgo.

Existen una serie de factores que se deben tener en cuenta al interpretar los resultados de este estudio, algunos inherentes al diseño y otros a la muestra recogida. Al tratarse de un estudio de vida real, los pacientes no fueron seguidos ni monitorizados con la rigurosidad de un ensayo clínico, lo que puede incidir en una comunicación menos fiel de los datos y, más relevantemente, en un desconocimiento del grado de adherencia del tratamiento, lo que podría repercutir en una mayor tasa de efectos adversos relativa. Sin embargo, todos los médicos participantes tenían gran experiencia con el tratamiento, y al hacer el seguimiento durante un tiempo medio de un año, la continuidad en la prescripción (prescripción realizada por el médico que incluyó el paciente) garantizaba parcialmente el chequeo de la adherencia al mismo por parte del investigador. El haber seleccionado 3 países con un desequilibrio en la tendencia de prescripción por rutas,ha producido una desproporción entre pacientes recibiendo SCIT y SLIT, que quedó minimizada por el gran número de pacientes total incluidos. Además, limitar la inclusión a 3 países, en vez de hacer una llamada abierta a otras naciones, hace que sea cuestionable extrapolar los datos a otras poblaciones pero, sin lugar a dudas, aporta extraordinaria información para los 3 países en los que se ha realizado el estudio. Esta decisión se basó en cuestiones logísticas, pero hay que tener en cuenta que, a falta de Italia, los 3 países seleccionados lideran los puestos de prescripción de inmunoterapia europeos, por lo que son altamente representativos. Otro punto a considerar es que posiblemente la muestra seleccionada de médicos no represente la “vida real”, dado que todos fueron invitados a participar de manera activa, y no mediante una llamada pública a cualquier interesado. Esta preselección puede haber favorecido la inclusión de médicos con un nivel de interés, y potencialmente también de conocimientos, mayores en este tratamiento que una media más representativa. Por último, en la fase de diseño se decidió no incluir el nombre específico de los productos de inmunoterapia con el fin de evitar o minimizar un potencial sesgo comercial en los datos obtenidos, a pesar de

que sí se ha hecho en estudios previos similares y de que podría ser una información relevante.

En definitiva, el proyecto EASSI ha demostrado tener un diseño y una estructura funcionales, con una muy buena cifra de reclutamiento y que además de identificar factores de riesgo tanto conocidos como novedosos, ha demostrado que la inmunoterapia en vida real es un tratamiento seguro.

14

Conclusiones

1. Los cuestionarios empleados y la metodología desarrollada en el proyecto EASSI han sido eficaces para reclutar un número elevado de pacientes y recoger, de manera fiel, la información más relevante para hacer una descripción de las reacciones sistémicas y un análisis de sus factores de riesgo.
2. La inmunoterapia ha demostrado ser segura en su uso en vida real, con tan solo un 2,1% de los pacientes incluidos presentando reacciones sistémicas, cifras similares o mejores incluso a los ensayos clínicos más optimistas. En la población pediátrica el tratamiento se ha mostrado más seguro, con solo 1,5% de la población presentando reacciones sistémicas.
3. El síntoma (LLT) más frecuente para ambas poblaciones ha sido la urticaria, seguido de rinitis en la población global y de asma en la pediátrica. El órgano (SOC) implicado con mayor frecuencia fue el respiratorio.
4. La inmunoterapia sublingual ha demostrado, claramente, su mayor nivel de seguridad comparado con la inmunoterapia subcutánea.
5. La actitud más frecuente tras una reacción sistémica en ITE es mantener el tratamiento, suspendiéndose solo en el 19,3% de los casos y especialmente tras reacciones moderadas/graves.
6. El estudio reabre dos puntos importantes que deberían ser tomados en cuenta por los organismos reguladores y la academia:
 - a. El uso insuficiente de la adrenalina, fármaco de elección en anafilaxia y reacciones graves y moderadas.

- b. La ratificación de la presencia de reacciones adversas tardías y el impacto que puede tener sobre las recomendaciones de seguridad habituales en este tratamiento.
- 7. En población global, los factores de riesgo más relevantes para padecer reacciones sistémicas en el curso del tratamiento con inmunoterapia subcutánea han sido:
 - a. Asma bronquial como enfermedad respiratoria.
 - b. No tener tratamiento antialérgico de base.
 - c. Empleo de las pautas cluster o convencional comparado con pautas rush.
 - d. Emplear extractos nativos depoten vez de polimerizados.
 - e. Presentar sensibilización a epitelio de animales.
 - f. Presentar sensibilización a pólenes.
- 8. En población pediátrica, y para la inmunoterapia subcutánea, los factores de riesgo más determinantes fueron:
 - a. Empleo de extractos nativos depoten vez de polimerizados
 - b. Presentar sensibilización a 4 o más pólenes
- 9. Se han generado dos líneas potenciales futuras de desarrollo de investigación
 - a. El empleo de unos cuestionarios mejorados a mayor escala.
 - b. La validación de la fórmula predictora de reacciones sistémicas en una población distinta y la creación de una herramienta sencilla de predicción de reacciones sistémicas que ayude en la toma de decisión al pautar inmunoterapia.

15

Glosario de abreviaciones

Breg: Linfocitos B reguladores

DC: Célula dendrítica

CPA: Célula presentadora de antígeno

DQ: Doctor Questionnaire

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EASSI: European Adverse Systemic Reactions Survey in Allergen Specific Immunotherapy

EMA: European Medicines Agency

GCI: Glucocorticoides inhalados

I^2 : Inconsistencia, medida de heterogeneidad en metaanálisis

IC: intervalo de confianza

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IgG1: Inmunoglobulina G de la isoforma 1

IgG4: Inmunoglobulina G de la isoforma 4

IL: Interleucina

ISAAC: “International Study of Asthma and Allergies in Childhood

ITE: Inmunoterapia específica

LABA: “longacting beta agonist”

LLT: Lower level Term

LyTh1: Linfocitos de tipo 1

LyTh2: Linfocitos de tipo 2

MALT: Tejido linfoide asociado a mucosa

MedDRA: Medication Dictionary for Regulatory Activities

NDF-RT: National Drug File–Reference Terminology

OR: Odds ratio

PIP: Pediatric Investigation Plans

PQ: Patient Questionnaire

PG: prostaglandina

RCI: Relative clinical Impact

RQ: Reaction Questionnaire

SABA: “short acting beta agonist”

SCIT: Subcutaneous Immunotherapy

SD: Standard Deviation

SLIT: Subcutaneous Immunotherapy

SMD: “Standardized Mean Difference”, medida del tamaño del efecto en metaanálisis

SNOMED CT: Systemized Nomenclature of Medical Clinical Terms

SOC: System Organ Class

SSL: Secure Sockets Layer

Tr1: linfocitos T reguladores generados en sistema inmune periférico

Treg: Linfocitos T reguladores

16

Referencias

- Abramson, M.J., Puy, R.M., Weiner, J.M., 2010. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001186. doi:10.1002/14651858.CD001186.pub2
- Akdis, C.A., Akdis, M., 2015. Advances in allergen immunotherapy: aiming for complete tolerance to allergens. *Sci. Transl. Med.* 7, 280ps6. doi:10.1126/scitranslmed.aaa7390
- Akdis, M., Akdis, C.A., 2014. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 621–631. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1088
- Allam, J.-P., Stojanovski, G., Friedrichs, N., Peng, W., Bieber, T., Wenzel, J., Novak, N., 2008. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy* 63, 720–727. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01611.x
- Allen, K., Henselman, K., Laird, B., Quiñones, A., Reutzel, T., 2012. Potential life-threatening events in schools involving rescue inhalers, epinephrine autoinjectors, and glucagon delivery devices: reports from school nurses. *J. Sch. Nurs. Off. Publ. Natl. Assoc. Sch. Nurses* 28, 47–55. doi:10.1177/1059840511420726
- Alvarez-Cuesta, E., Bousquet, J., Canonica, G.W., Durham, S.R., Malling, H.-J., Valovirta, E., EAACI, Immunotherapy Task Force, 2006. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 61 Suppl 82, 1–20. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01219_1.x
- Asher, M.I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C.K.W., Strachan, D.P., Weiland, S.K., Williams, H., ISAAC Phase Three Study Group, 2006. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet Lond. Engl.* 368, 733–743. doi:10.1016/S0140-6736(06)69283-0
- Barnetson, R.S.C., Rogers, M., 2002. Childhood atopic eczema. *BMJ* 324, 1376–1379.
- Bauchau, V., Durham, S.R., 2004. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur. Respir. J.* 24, 758–764. doi:10.1183/09031936.04.00013904
- Bernardini, R., Campodonico, P., Burastero, S., Azzari, C., Novembre, E., Pucci, N., Massai, C., De Martino, M., Vierucci, A., 2006. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 1515–1522. doi:10.1185/030079906X115711
- Bernstein, D.I., Epstein, T., 2011. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 31, 241–249, viii–ix. doi:10.1016/j.iac.2011.02.007
- Bernstein, D.I., Epstein, T., Murphy-Berendts, K., Liss, G.M., 2010. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 104, 530–535. doi:10.1016/j.anai.2010.04.008
- Bernstein, D.I., Wanner, M., Borish, L., Liss, G.M., Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 2004. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 1129–1136. doi:10.1016/j.jaci.2004.02.006
- Böhm, L., Maxeiner, J., Meyer-Martin, H., Reuter, S., Finotto, S., Klein, M., Schild, H., Schmitt, E., Bopp, T., Taube, C., 2015. IL-10 and regulatory T cells cooperate in allergen-specific immunotherapy to ameliorate allergic asthma. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 194, 887–897. doi:10.4049/jimmunol.1401612
- Bousquet, J., Demoly, P., 2006. Specific immunotherapy--an optimistic future. *Allergy* 61, 1155–1158. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01237.x

- Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A.A., Denburg, J., Fokkens, W.J., Togias, A., Zuberbier, T., Baena-Cagnani, C.E., Canonica, G.W., van Weel, C., Agache, I., Ait-Khaled, N., Bachert, C., Blaiss, M.S., Bonini, S., Boulet, L.-P., Bousquet, P.-J., Camargos, P., Carlsen, K.-H., Chen, Y., Custovic, A., Dahl, R., Demoly, P., Douagui, H., Durham, S.R., van Wijk, R.G., Kalayci, O., Kaliner, M.A., Kim, Y.-Y., Kowalski, M.L., Kuna, P., Le, L.T.T., Lemièrre, C., Li, J., Lockey, R.F., Mavale-Manuel, S., Meltzer, E.O., Mohammad, Y., Mullol, J., Naclerio, R., O'Hehir, R.E., Ohta, K., Ouedraogo, S., Palkonen, S., Papadopoulos, N., Passalacqua, G., Pawankar, R., Popov, T.A., Rabe, K.F., Rosado-Pinto, J., Scadding, G.K., Simons, F.E.R., Toskala, E., Valovirta, E., van Cauwenberge, P., Wang, D.-Y., Wickman, M., Yawn, B.P., Yorgancioglu, A., Yusuf, O.M., Zar, H., Annesi-Maesano, I., Bateman, E.D., Ben Kheder, A., Boakye, D.A., Bouchard, J., Burney, P., Busse, W.W., Chan-Yeung, M., Chavannes, N.H., Chuchalin, A., Dolen, W.K., Emuzyte, R., Grouse, L., Humbert, M., Jackson, C., Johnston, S.L., Keith, P.K., Kemp, J.P., Klossek, J.-M., Larenas-Linnemann, D., Lipworth, B., Malo, J.-L., Marshall, G.D., Naspitz, C., Nekam, K., Niggemann, B., Nizankowska-Mogilnicka, E., Okamoto, Y., Orru, M.P., Potter, P., Price, D., Stoloff, S.W., Vandenplas, O., Viegi, G., Williams, D., World Health Organization, GA(2)LEN, AllerGen, 2008. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 63 Suppl 86, 8–160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Bousquet, J., Lockey, R., Malling, H.J., 1998. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102, 558–562.
- Bousquet, J., Schünemann, H.J., Samolinski, B., Demoly, P., Baena-Cagnani, C.E., Bachert, C., Bonini, S., Boulet, L.P., Bousquet, P.J., Brozek, J.L., Canonica, G.W., Casale, T.B., Cruz, A.A., Fokkens, W.J., Fonseca, J.A., van Wijk, R.G., Grouse, L., Haahtela, T., Khaltaev, N., Kuna, P., Lockey, R.F., Lodrup Carlsen, K.C., Mullol, J., Naclerio, R., O'Hehir, R.E., Ohta, K., Palkonen, S., Papadopoulos, N.G., Passalacqua, G., Pawankar, R., Price, D., Ryan, D., Simons, F.E.R., Togias, A., Williams, D., Yorgancioglu, A., Yusuf, O.M., Aberer, W., Adachi, M., Agache, I., Ait-Khaled, N., Akdis, C.A., Andrianarisoa, A., Annesi-Maesano, I., Ansotegui, I.J., Baiardini, I., Bateman, E.D., Bedbrook, A., Beghé, B., Beji, M., Bel, E.H., Ben Kheder, A., Bennoor, K.S., Bergmann, K.C., Berrissoul, F., Bieber, T., Bindslev Jensen, C., Blaiss, M.S., Boner, A.L., Bouchard, J., Braidó, F., Brightling, C.E., Bush, A., Caballero, F., Calderon, M.A., Calvo, M.A., Camargos, P. a. M., Caraballo, L.R., Carlsen, K.H., Carr, W., Cepeda, A.M., Cesario, A., Chavannes, N.H., Chen, Y.Z., Chiriac, A.M., Chivato Pérez, T., Chkhartishvili, E., Ciprandi, G., Costa, D.J., Cox, L., Custovic, A., Dahl, R., Darsow, U., De Blay, F., Deleanu, D., Denburg, J.A., Devillier, P., Didi, T., Dokic, D., Dolen, W.K., Douagui, H., Dubakienė, R., Durham, S.R., Dykewicz, M.S., El-Gamal, Y., El-Meziane, A., Emuzyte, R., Fiocchi, A., Fletcher, M., Fukuda, T., Gamkrelidze, A., Gereda, J.E., González Díaz, S., Gotua, M., Guzmán, M.A., Hellings, P.W., Hellquist-Dahl, B., Horak, F., Hourihane, J.O., Howarth, P., Humbert, M., Ivancevich, J.C., Jackson, C., Just, J., Kalayci, O., Kaliner, M.A., Kalyoncu, A.F., Keil, T., Keith, P.K., Khayat, G., Kim, Y.Y., Koffi N'goran, B., Koppelman, G.H., Kowalski, M.L., Kull, I., Kvedariene, V., Larenas-Linnemann, D., Le, L.T., Lemièrre, C., Li, J., Lieberman, P., Lipworth, B., Mahboub, B., Makela, M.J., Martin, F., Marshall, G.D., Martinez, F.D., Masjedi, M.R., Maurer, M., Mavale-Manuel, S., Mazon, A., Melen, E., Meltzer, E.O., Mendez, N.H., Merk, H., Mihaltan, F., Mohammad, Y., Morais-Almeida, M., Muraro, A., Nafti, S., Namazova-Baranova, L., Nekam, K., Neou, A., Niggemann, B., Nizankowska-Mogilnicka, E., Nyembue, T.D., Okamoto, Y., Okubo, K., Orru, M.P., Ouedraogo, S., Ozdemir, C., Panzner, P., Pali-Schöll, I., Park, H.S., Pigearias, B., Pohl, W., Popov, T.A., Postma, D.S., Potter, P., Rabe, K.F., Ratomaharo, J., Reitano, S., Ring, J., Roberts, R., Rogala, B., Romano, A., Roman Rodriguez, M., Rosado-Pinto, J., Rosenwasser, L., Rottem, M., Sanchez-Borges, M., Scadding, G.K., Schmid-Grendelmeier, P., Sheikh, A., Sisul, J.C., Solé, D., Sooronbaev, T., Spicak, V., Spranger, O., Stein, R.T., Stoloff, S.W., Sunyer, J., Szczeklik, A., Todo-Bom, A., Toskala, E., Tremblay, Y., Valenta, R., Valero, A.L., Valeyre, D., Valiulis, A., Valovirta, E., Van Cauwenberge, P., Vandenplas, O., van Weel, C., Vichyanond, P., Viegi, G., Wang, D.Y., Wickman, M., Wöhr, S., Wright, J., Yawn, B.P., Yiallouris, P.K., Zar, H.J., Zernotti, M.E., Zhong, N., Zidarn, M., Zuberbier, T., Burney, P.G., Johnston, S.L., Warner, J.O., World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis, 2012. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 1049–1062. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.053
- Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., Khaltaev, N., Aria Workshop Group, World Health Organization, 2001. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, S147-334.

- Braun-Fahrlander, C., Gassner, M., Grize, L., Takken-Sahli, K., Neu, U., Stricker, T., Varonier, H.S., Wüthrich, B., Sennhauser, F.H., Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory symptoms, Air Pollution (SCARPOL) team, 2004. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur. Respir. J.* 23, 407–413.
- Calderón, M.A., Cox, L., Casale, T.B., Moingeon, P., Demoly, P., 2012. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129, 929–934. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.019
- Calderon, M.A., Gerth van Wijk, R., Eichler, I., Matricardi, P.M., Varga, E.M., Kopp, M.V., Eng, P., Niggemann, B., Nieto, A., Valovirta, E., Eigenmann, P.A., Pajno, G., Bufe, A., Halken, S., Beyer, K., Wahn, U., European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2012. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 23, 300–306. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01313.x
- Calderón, M.A., Larenas, D., Kleine-Tebbe, J., Jacobsen, L., Passalacqua, G., Eng, P.A., Varga, E.M., Valovirta, E., Moreno, C., Malling, H.J., Alvarez-Cuesta, E., Durham, S., Demoly, P., 2011. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on “dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy.” *Allergy* 66, 1345–1359. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02669.x
- Calderón, M.A., Simons, F.E.R., Malling, H.-J., Lockey, R.F., Moingeon, P., Demoly, P., 2012. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 67, 302–311. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x
- Caminati, M., Dama, A.R., Djuric, I., Montagni, M., Schiappoli, M., Ridolo, E., Senna, G., Canonica, G.W., 2015. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 11, 233–245. doi:10.1586/1744666X.2015.988143
- Canonica, G.W., Bousquet, J., Casale, T., Lockey, R.F., Baena-Cagnani, C.E., Pawankar, R., Potter, P.C., Bousquet, P.J., Cox, L.S., Durham, S.R., Nelson, H.S., Passalacqua, G., Ryan, D.P., Brozek, J.L., Compalati, E., Dahl, R., Delgado, L., van Wijk, R.G., Gower, R.G., Ledford, D.K., Filho, N.R., Valovirta, E.J., Yusuf, O.M., Zuberbier, T., Akhanda, W., Almarales, R.C., Ansotegui, I., Bonifazi, F., Ceuppens, J., Chivato, T., Dimova, D., Dumitrascu, D., Fontana, L., Katelaris, C.H., Kaulsay, R., Kuna, P., Larenas-Linnemann, D., Manoussakis, M., Nekam, K., Nunes, C., O’Hehir, R., Olaguibel, J.M., Onder, N.B., Park, J.W., Priftanji, A., Puy, R., Sarmiento, L., Scadding, G., Schmid-Grendelmeier, P., Seberova, E., Sepiashvili, R., Solé, D., Togias, A., Tomino, C., Toskala, E., Van Beever, H., Vieths, S., 2009. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 64 Suppl 91, 1–59. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02309.x
- Canonica, G.W., Cox, L., Pawankar, R., Baena-Cagnani, C.E., Blaiss, M., Bonini, S., Bousquet, J., Calderón, M., Compalati, E., Durham, S.R., van Wijk, R.G., Larenas-Linnemann, D., Nelson, H., Passalacqua, G., Pfaar, O., Rosário, N., Ryan, D., Rosenwasser, L., Schmid-Grendelmeier, P., Senna, G., Valovirta, E., Van Bever, H., Vichyanond, P., Wahn, U., Yusuf, O., 2014. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ. J.* 7, 6. doi:10.1186/1939-4551-7-6
- Cardona, V., Luengo, O., Labrador-Horrillo, M., 2016. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy*. doi:10.1111/all.12989
- Casanovas, M., Sastre, J., Fernández-Nieto, M., Lluch, M., Carnés, J., Fernández-Caldas, E., 2005. Double-blind study of tolerability and antibody production of unmodified and chemically modified allergen vaccines of *Phleum pratense*. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 35, 1377–1383. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02343.x
- Chang, T.W., 2014. Changing patterns of antigen exposure and their impact on the prevalence of allergy. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 25, 733–739. doi:10.1111/pai.12297
- Corrigan, C.J., Kettner, J., Doemer, C., Cromwell, O., Narkus, A., Study Group, 2005. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 60, 801–807. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00790.x
- Cox, L., Larenas-Linnemann, D., Lockey, R.F., Passalacqua, G., 2010. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, 569–574, 574.e1–574.e7. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.060

- Cox, L., Nelson, H., Lockey, R., Calabria, C., Chacko, T., Finegold, I., Nelson, M., Weber, R., Bernstein, D.I., Blessing-Moore, J., Khan, D.A., Lang, D.M., Nicklas, R.A., Oppenheimer, J., Portnoy, J.M., Randolph, C., Schuller, D.E., Spector, S.L., Tilles, S., Wallace, D., 2011. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, S1-S5. doi:10.1016/j.jaci.2010.09.034
- Cox, L.S., Larenas Linnemann, D., Nolte, H., Weldon, D., Finegold, I., Nelson, H.S., 2006. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117, 1021–1035. doi:10.1016/j.jaci.2006.02.040
- CSM Update: Desensitising vaccines, 1986. *Br. Med. J. Clin. Res.* Ed 293, 948.
- Custovic, A., Sonntag, H.-J., Buchan, I.E., Belgrave, D., Simpson, A., Prosperi, M.C.F., 2015. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136, 1645–1652–8. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.041
- De Benedetto, A., Rafaels, N.M., McGirt, L.Y., Ivanov, A.I., Georas, S.N., Cheadle, C., Berger, A.E., Zhang, K., Vidyasagar, S., Yoshida, T., Boguniewicz, M., Hata, T., Schneider, L.C., Hanifin, J.M., Gallo, R.L., Novak, N., Weidinger, S., Beaty, T.H., Leung, D.Y.M., Barnes, K.C., Beck, L.A., 2011. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 773–786–7. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.018
- Demoly, P., Broué-Chabbert, A., Wessel, F., Chartier, A., 2016. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey. *Allergy Asthma Clin. Immunol. Off. J. Can. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 12, 13. doi:10.1186/s13223-016-0119-z
- Demoly, P., Calderon, M.A., Casale, T., Scadding, G., Annesi-Maesano, I., Braun, J.-J., Delaisi, B., Haddad, T., Malard, O., Trébuchon, F., Serrano, E., 2013. Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clin. Transl. Allergy* 3, 7. doi:10.1186/2045-7022-3-7
- Des Roches, A., Paradis, L., Menardo, J.L., Bouges, S., Daurés, J.P., Bousquet, J., 1997. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 450–453.
- Devillier, P., 2015. Allergic rhinitis treatment with sublingual immunotherapy. *J. Pediatr.* 167, 1169–1170. doi:10.1016/j.jpeds.2015.08.056
- Devillier, P., Dreyfus, J.-F., Demoly, P., Calderón, M.A., 2014. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med.* 12, 71. doi:10.1186/1741-7015-12-71
- Di Bona, D., Plaia, A., Leto-Barone, M.S., La Piana, S., Di Lorenzo, G., 2015. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 175, 1301–1309. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2840
- Dondi, A., Tripodi, S., Panetta, V., Asero, R., Businco, A.D.R., Bianchi, A., Carlucci, A., Ricci, G., Bellini, F., Maiello, N., del Giudice, M.M., Frediani, T., Sodano, S., Dello Iacono, I., Macrì, F., Massacesi, V., Caffarelli, C., Rinaldi, L., Patria, M.F., Varin, E., Peroni, D., Chinellato, I., Chini, L., Moschese, V., Lucarelli, S., Bernardini, R., Pingitore, G., Pelosi, U., Tosca, M., Paravati, F., La Grutta, S., Meglio, P., Calvani, M., Plebani, M., Matricardi, P.M., Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN), 2013. Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 24, 742–751. doi:10.1111/pai.12136
- Dretzke, J., Meadows, A., Novielli, N., Huissoon, A., Fry-Smith, A., Meads, C., 2013. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 1361–1366. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.013
- Durham, S.R., Penagos, M., 2016. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J. Allergy Clin. Immunol.* 137, 339–349.e10. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1298
- Durham, S.R., Walker, S.M., Varga, E.M., Jacobson, M.R., O'Brien, F., Noble, W., Till, S.J., Hamid, Q.A., Nouri-Aria, K.T., 1999. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 341, 468–475. doi:10.1056/NEJM199908123410702
- Eichler, I., Soriano, E.S., 2011. Close collaboration between academia, industry and drug regulators is required in the development of allergen products for specific immunotherapy in children. *Allergy* 66, 999–1004. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02582.x
- EMA. PIP plans [WWW Document], n.d. URL http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000293.jsp (accessed 9.20.16).

- Eng, P.A., Borer-Reinhold, M., Heijnen, I. a. F.M., Gnehm, H.P.E., 2006. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 61, 198–201. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01011.x
- Epstein, T.G., Liss, G.M., Murphy-Berendts, K., Bernstein, D.I., 2014. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2, 161–167. doi:10.1016/j.jaip.2014.01.004
- Erekosima, N., Suarez-Cuervo, C., Ramanathan, M., Kim, J.M., Chelladurai, Y., Segal, J.B., Lin, S.Y., 2014. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *The Laryngoscope* 124, 616–627. doi:10.1002/lary.24295
- Eysenbach, G., 2004. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J. Med. Internet Res.* 6, e34. doi:10.2196/jmir.6.3.e34
- Fernández-Rivas, M., Garrido Fernández, S., Nadal, J.A., Díaz de Durana, M.D.A., García, B.E., González-Mancebo, E., Martín, S., Barber, D., Rico, P., Tabar, A.I., 2009. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 64, 876–883. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01921.x
- Fitzhugh, D.J., Bernstein, D.I., 2016. Should Epinephrine Autoinjectors Be Prescribed to All Patients on Subcutaneous Immunotherapy? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* doi:10.1016/j.jaip.2016.04.007
- Frew, A.J., Powell, R.J., Corrigan, C.J., Durham, S.R., UK Immunotherapy Study Group, 2006. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117, 319–325. doi:10.1016/j.jaci.2005.11.014
- Gemasma [WWW Document], n.d. . Gemasma. URL <http://www.gemasma.com/> (accessed 10.5.16).
- Global Initiative for Asthma [WWW Document], n.d. . Glob. Initiat. Asthma - GINA. URL <http://ginasthma.org/> (accessed 8.18.16).
- Graph for CoFAR. Egg [WWW Document], n.d. URL https://web.emmes.com/study/cofar/EggAllergy_chart/EmmesEggIGEwithGraphV01.html (accessed 9.24.16).
- Graph for CoFAR. Milk [WWW Document], n.d. URL https://web.emmes.com/study/cofar/MilkAllergy_chart/EmmesIGEwithGraphV05.html (accessed 9.24.16).
- Grize, L., Gassner, M., Wüthrich, B., Bringolf-Isler, B., Takken-Sahli, K., Sennhauser, F.H., Stricker, T., Eigenmann, P.A., Braun-Fahrländer, C., Swiss Surveillance Programme on Childhood Allergy and Respiratory symptoms with respect to Air Pollution (SCARPOL) team, 2006. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy* 61, 556–562. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01030.x
- Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. - WC500003605.pdf, n.d.
- Gupta, R., Sheikh, A., Strachan, D.P., Anderson, H.R., 2004. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 34, 520–526. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.1935.x
- Hankin, C.S., Cox, L., 2014. Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost saving? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 14, 363–370. doi:10.1097/ACI.0000000000000084
- Hatzler, L., Panetta, V., Lau, S., Wagner, P., Bergmann, R.L., Illi, S., Bergmann, K.E., Keil, T., Hofmaier, S., Rohrbach, A., Bauer, C.P., Hoffman, U., Forster, J., Zepp, F., Schuster, A., Wahn, U., Matricardi, P.M., 2012. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 894–901.e5. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.053
- Hauswald, B., Wolf, H., Becker, F., Becker, S., Schnitker, J., Wüstenberg, E., 2013. Tolerability of a new fast up dosed immunologically enhanced subcutaneous immunotherapy formulation with an optimized allergen to adjuvant ratio under routine practice conditions: a noninterventional observational study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 23, 471–477.
- Hunt, K.J., Valentine, M.D., Sobotka, A.K., Benton, A.W., Amodio, F.J., Lichtenstein, L.M., 1978. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.* 299, 157–161. doi:10.1056/NEJM197807272990401
- Hylander, T., Latif, L., Petersson-Westin, U., Cardell, L.O., 2013. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 412–420. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.056

- Ibáñez, M.D., Valero, A.L., Montoro, J., Jauregui, I., Ferrer, M., Dávila, I., Bartra, J., Del Cuvillo, A., Mullol, J., Sastre, J., 2013. Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 24, 678–684. doi:10.1111/pai.12126
- Jacobsen, L., Niggemann, B., Dreborg, S., Ferdousi, H.A., Halken, S., Høst, A., Koivikko, A., Norberg, L.A., Valovirta, E., Wahn, U., Möller, C., (The PAT investigator group), 2007. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62, 943–948. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x
- Jay, D.C., Nadeau, K.C., 2014. Immune mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 14, 473. doi:10.1007/s11882-014-0473-1
- Joseph, P.D., Craig, J.C., Caldwell, P.H.Y., 2015. Clinical trials in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 79, 357–369. doi:10.1111/bcp.12305
- Justicia, J.L., Barasona, M.J., Serrano, P., Moreno, C., Guerra, F., 2007. Predicting patients at high-risk of systemic reactions to cluster allergen immunotherapy: a pilot prospective observational study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 17, 386–392.
- Jutel, M., Agache, I., Bonini, S., Burks, A.W., Calderon, M., Canonica, W., Cox, L., Demoly, P., Frew, A.J., O’Hehir, R., Kleine-Tebbe, J., Muraro, A., Lack, G., Larenas, D., Levin, M., Nelson, H., Pawankar, R., Pfaar, O., van Ree, R., Sampson, H., Santos, A.F., Du Toit, G., Werfel, T., Gerth van Wijk, R., Zhang, L., Akdis, C.A., 2015. International consensus on allergy immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136, 556–568. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.047
- Kim, E.H., Bird, J.A., Kulis, M., Laubach, S., Pons, L., Shreffler, W., Steele, P., Kamilaris, J., Vickery, B., Burks, A.W., 2011. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 640–646.e1. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.1083
- Kim, J.M., Lin, S.Y., Suarez-Cuervo, C., Chelladurai, Y., Ramanathan, M., Segal, J.B., Ereksomima, N., 2013. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 131, 1155–1167. doi:10.1542/peds.2013-0343
- Kleine-Tebbe, J., Walmar, M., Bitsch-Jensen, K., Decot, E., Pfaar, O., de Rojas, D.H.F., Rodriguez, F., 2014. Negative clinical results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy of two doses of immunologically enhanced, grass subcutaneous immunotherapy despite dose-dependent immunological response. *Clin. Drug Investig.* 34, 577–586. doi:10.1007/s40261-014-0216-z
- La Rosa, M., Ranno, C., André, C., Carat, F., Tosca, M.A., Canonica, G.W., 1999. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 425–432.
- Larché, M., Akdis, C.A., Valenta, R., 2006. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 761–771. doi:10.1038/nri1934
- Lefevre, F., Moreau, D., Sémon, E., Kalaboka, S., Annesi-Maesano, I., Just, J., 2011. Maternal depression related to infant’s wheezing. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 22, 608–613. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01155.x
- Lin, S.Y., Ereksomima, N., Kim, J.M., Ramanathan, M., Suarez-Cuervo, C., Chelladurai, Y., Ward, D., Segal, J.B., 2013. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 309, 1278–1288. doi:10.1001/jama.2013.2049
- Lockey, R.F., Benedict, L.M., Turkeltaub, P.C., Bukantz, S.C., 1987. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J. Allergy Clin. Immunol.* 79, 660–677.
- Lockey, R.F., Turkeltaub, P.C., Baird-Warren, I.A., Olive, C.A., Olive, E.S., Peppe, B.C., Bukantz, S.C., 1988. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J. Allergy Clin. Immunol.* 82, 370–381.
- Madsen, F., Sidenius, K., Enevoldsen, H., Frølund, L., Guul, S.-J., Sørensen-Petersen, U., 2016. Safety of allergen immunotherapy: A 10-year prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.* doi:10.1016/j.jaci.2016.06.028
- Malling, Weeke B, 1993. EAACI Immunotherapy position paper. *Allergy* 48 (Suppl. 44), 9–35.
- Marogna, M., Spadolini, I., Massolo, A., Canonica, G.W., Passalacqua, G., 2004. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 59, 1205–1210. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00508.x

- Marogna, M., Tomassetti, D., Bernasconi, A., Colombo, F., Massolo, A., Businco, A.D.R., Canonica, G.W., Passalacqua, G., Tripodi, S., 2008. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 101, 206–211.
- Matricardi, P.M., Kuna, P., Panetta, V., Wahn, U., Narkus, A., 2011. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128, 791–799.e6. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.049
- Mauri, C., Bosma, A., 2012. Immune regulatory function of B cells. *Annu. Rev. Immunol.* 30, 221–241. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074934
- MedDRA [WWW Document], n.d. URL <http://www.meddra.org/> (accessed 12.24.15).
- Meltzer, E.O., Blaiss, M.S., Derebery, M.J., Mahr, T.A., Gordon, B.R., Sheth, K.K., Simmons, A.L., Wingertzahn, M.A., Boyle, J.M., 2009. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124, S43-70. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.013
- Mempel, M., Rakoski, J., Ring, J., Ollert, M., 2003. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, 1406–1409.
- Migueres, M., Dávila, I., Frati, F., Azpeitia, A., Jeanpetit, Y., Lhéritier-Barrand, M., Incorvaia, C., Ciprandi, G., 2014. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin. Transl. Allergy* 4, 16. doi:10.1186/2045-7022-4-16
- Moingeon, P., Batard, T., Fadel, R., Frati, F., Sieber, J., Van Overtvelt, L., 2006. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 61, 151–165. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01002.x
- Moreno, C., Cuesta-Herranz, J., Fernández-Távora, L., Alvarez-Cuesta, E., Immunotherapy Committee, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, 2004. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 34, 527–531. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.1819.x
- Moreno, C., De San Pedro, B.S., Millán, C., Panizo, C., Martín, S., Florido, F., 2015. Exploratory study of tolerability and immunological effect of a short up-dosing immunotherapy phase with a standardised allergen extract derived from pollen of *Olea europaea*. *Clin. Transl. Allergy* 5, 27. doi:10.1186/s13601-015-0070-y
- Müller U, M.H., 1993. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 48, 36–46.
- Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M.B., Brockow, K., Fernández Rivas, M., Santos, A.F., Zolkipli, Z.Q., Bellou, A., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., Cardona, V., Clark, A.T., Demoly, P., Dubois, A.E.J., DunnGalvin, A., Eigenmann, P., Halken, S., Harada, L., Lack, G., Jutel, M., Niggemann, B., Ruëff, F., Timmermans, F., Vlieg-Boerstra, B.J., Werfel, T., Dhami, S., Panesar, S., Akdis, C.A., Sheikh, A., EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, 2014. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 69, 1026–1045. doi:10.1111/all.12437
- NDF-RT [WWW Document], n.d. URL <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/sourcereleasedocs/current/NDFRT/> (accessed 9.20.16).
- Nelson, H.S., 2016. Allergen immunotherapy now and in the future. *Allergy Asthma Proc. Off. J. Reg. State Allergy Soc.* 37, 268–272. doi:10.2500/aap.2016.37.3966
- Nelson, H.S., Lahr, J., Rule, R., Bock, A., Leung, D., 1997. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 744–751.
- Nelson, M.R., Petersen, M.M., Wolverton, W.O., Mikita, C.P., 2013. Allergen immunotherapy extract treatment set preparation: making a safer and higher quality product for patients. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 13, 399–405. doi:10.1007/s11882-013-0362-z
- Nettis, E., Colanardi, M.C., Soccio, A.L., Marcandrea, M., Pinto, L., Ferrannini, A., Tursi, A., Vacca, A., 2007. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br. J. Dermatol.* 156, 674–681. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07738.x

- Nielsen, L., Johnsen, C.R., Mosbech, H., Poulsen, L.K., Malling, H.J., 1996. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97, 1207–1213.
- Noon L, Cantab BC:, 1911. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 177(4580), 1572–1573.
- Normansell, R., Kew, K.M., Bridgman, A.-L., 2015. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD011293. doi:10.1002/14651858.CD011293.pub2
- Novak, N., Mete, N., Bussmann, C., Maintz, L., Bieber, T., Akdis, M., Zumkehr, J., Jutel, M., Akdis, C., 2012. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 1153–1158.e2. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.039
- Novembre, E., Galli, E., Landi, F., Caffarelli, C., Pifferi, M., De Marco, E., Burastero, S.E., Calori, G., Benetti, L., Bonazza, P., Puccinelli, P., Parmiani, S., Bernardini, R., Vierucci, A., 2004. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114, 851–857. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.012
- Oppenheimer, J.J., Nelson, H.S., Bock, S.A., Christensen, F., Leung, D.Y., 1992. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90, 256–262.
- Ozdemir, C., Kucuksezer, U.C., Akdis, M., Akdis, C.A., 2016. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 36, 71–86. doi:10.1016/j.iac.2015.08.003
- Ozdemir, C., Kucuksezer, U.C., Akdis, M., Akdis, C.A., 2011. Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work? *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 107, 381–392. doi:10.1016/j.anai.2011.05.017
- Pajno, G.B., Barberio, G., De Luca, F., Morabito, L., Parmiani, S., 2001. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 31, 1392–1397.
- Palomares, O., Martín-Fontecha, M., Lauener, R., Traidl-Hoffmann, C., Cavkaytar, O., Akdis, M., Akdis, C.A., 2014. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- β . *Genes Immun.* 15, 511–520. doi:10.1038/gene.2014.45
- Passalacqua, G., Canonica, G.W., 2011. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: efficacy and safety. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 31, 265–277, ix. doi:10.1016/j.iac.2011.03.002
- Pfaar, O., Bachert, C., Bufe, A., Buhl, R., Ebner, C., Eng, P., Friedrichs, F., Fuchs, T., Hamelmann, E., Hartwig-Bade, D., Hering, T., Huttegger, I., Jung, K., Klimek, L., Kopp, M.V., Merk, H., Rabe, U., Saloga, J., Schmid-Grendelmeier, P., Schuster, A., Schwerk, N., Sitter, H., Umpfenbach, U., Wedi, B., Wöhrle, S., Worm, M., Kleine-Tebbe, J., Kaul, S., Schwalfenberg, A., 2014. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J. Int.* 23, 282–319. doi:10.1007/s40629-014-0032-2
- Pfaar, O., Jung, K., Wolf, H., Decot, E., Kleine-Tebbe, J., Klimek, L., Wüstenberg, E., 2012. Immunological effects and tolerability of a new fast up dosed immunologically enhanced subcutaneous immunotherapy formulation with optimized allergen/adjuvant ratio. *Allergy* 67, 630–637. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02801.x
- Pfaar, O., van Twuijver, E., Hecker, H., Boot, J.D., van Ree, R., Klimek, L., 2013. Accelerated up-dosing of subcutaneous immunotherapy with a registered allergoid grass pollen preparation. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 160, 420–424. doi:10.1159/000343026
- Pitsios, C., Demoly, P., Bilò, M.B., Gerth van Wijk, R., Pfaar, O., Sturm, G.J., Rodríguez Del Río, P., Tsoumani, M., Gawlik, R., Paraskevopoulos, G., Ruëff, F., Valovirta, E., Papadopoulos, N.G., Calderón, M.A., 2015. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 70, 897–909. doi:10.1111/all.12638

- Prescott, S., Allen, K.J., 2011. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 22, 155–160. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x
- Prospecto GRAZAX.pdf, n.d.
- Purello-D'Ambrosio, F., Gangemi, S., Merendino, R.A., Isola, S., Puccinelli, P., Parmiani, S., Ricciardi, L., 2001. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 31, 1295–1302.
- Quirce, S., Fernández-Nieto, M., Escudero, C., Cuesta, J., de Las Heras, M., Sastre, J., 2006. Bronchial responsiveness to bakery-derived allergens is strongly dependent on specific skin sensitivity. *Allergy* 61, 1202–1208. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01189.x
- Radulovic, S., Calderon, M.A., Wilson, D., Durham, S., 2010. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002893. doi:10.1002/14651858.CD002893
- Radulovic, S., Wilson, D., Calderon, M., Durham, S., 2011. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 66, 740–752. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02583.x
- Reed, S.D., Lee, T.A., McCrory, D.C., 2004. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics* 22, 345–361.
- Ring, J., Guterthum, J., 2011. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 66, 713–724. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02541.x
- Rodríguez Pérez, N., Ambriz Moreno, M. de J., 2006. [Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years]. *Rev. Alerg. Mex. Tecamachalco Puebla Mex.* 1993 53, 47–51.
- Salib, R.J., Harries, P.G., Nair, S.B., Howarth, P.H., 2008. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 38, 393–404. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02926.x
- Santos, N., Pereira, A.M., Silva, R., Torres da Costa, J., Plácido, J.L., 2015. Characterisation of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy with airborne allergens and classification according to WAO 2010. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 43, 25–31. doi:10.1016/j.aller.2013.10.006
- Sastre, J., Rodríguez, F., Campo, P., Laffond, E., Marín, A., Alonso, M.D., 2015. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy* 70, 598–600. doi:10.1111/all.12575
- Scadding, G.W., Shamji, M.H., Jacobson, M.R., Lee, D.I., Wilson, D., Lima, M.T., Pitkin, L., Pilette, C., Nouri-Aria, K., Durham, S.R., 2010. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 40, 598–606. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03462.x
- Schiappoli, M., Ridolo, E., Senna, G., Alesina, R., Antonicelli, L., Asero, R., Costantino, M.T., Longo, R., Musarra, A., Nettis, E., Crivellaro, M., Savi, E., Massolo, A., Passalacqua, G., 2009. A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 39, 1569–1574. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03286.x
- Schmidt-Weber, C.B., Akdis, M., Akdis, C.A., 2007. TH17 cells in the big picture of immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120, 247–254. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.039
- Schunemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P, 2008. Interpreting results and drawing conclusions, in: Higgins JPT, Green S (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley-Blackwell, pp. 359–87.
- Senti, G., Graf, N., Haug, S., Rüedi, N., von Moos, S., Sonderegger, T., Johansen, P., Kündig, T.M., 2009. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124, 997–1002. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.019
- Senti, G., Prinz Vavricka, B.M., Erdmann, I., Diaz, M.I., Markus, R., McCormack, S.J., Simard, J.J., Wüthrich, B., Cramer, R., Graf, N., Johansen, P., Kündig, T.M., 2008. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 17908–17912. doi:10.1073/pnas.0803725105
- Serrano, P., Justicia, J.-L., Sánchez, C., Cimarra, M., Fernández-Távora, L., Orovitg, A., Moreno, C., Guerra, F., Alvà, V., 2009. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a

- retrospective, observational, multicenter study. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 102, 247–252. doi:10.1016/S1081-1206(10)60088-9
- Shaaban, R., Zureik, M., Soussan, D., Neukirch, C., Heinrich, J., Sunyer, J., Wjst, M., Cerveri, I., Pin, I., Bousquet, J., Jarvis, D., Burney, P.G., Neukirch, F., Leynaert, B., 2008. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet Lond. Engl.* 372, 1049–1057. doi:10.1016/S0140-6736(08)61446-4
- Shamji, M.H., Ljørring, C., Francis, J.N., Calderon, M.A., Larché, M., Kimber, I., Frew, A.J., Ipsen, H., Lund, K., Würtzen, P.A., Durham, S.R., 2012. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 67, 217–226. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02745.x
- Shamji, M.H., Ljørring, C., Würtzen, P.A., 2013. Predictive biomarkers of clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy: how to proceed. *Immunotherapy* 5, 203–206. doi:10.2217/imt.13.6
- Sharkey, P., Portnoy, J., 1996. Rush immunotherapy: experience with a one-day schedule. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 76, 175–180. doi:10.1016/S1081-1206(10)63419-9
- Simons, F.E.R., Arduoso, L.R.F., Bilò, M.B., El-Gamal, Y.M., Ledford, D.K., Ring, J., Sanchez-Borges, M., Senna, G.E., Sheikh, A., Thong, B.Y., World Allergy Organization, 2011. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 587–593–22. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.038
- Slovick, A., Douiri, A., Kelly, J., Guerra, A., Muir, R., Tsioulos, K., Murphy, C., Shamji, M.H., Ying, S., Durham, S.R., Till, S.J., 2013. Protocol for a double-blind randomised controlled trial of low dose intradermal grass pollen immunotherapy versus a histamine control on symptoms and medication use in adults with seasonal allergic rhinitis (PollenLITE). *Clin. Transl. Allergy* 3, 27. doi:10.1186/2045-7022-3-27
- SNOMED Clinical Terms® (SNOMED CT®) [WWW Document], n.d. URL https://www.nlm.nih.gov/research/umls/Snomed/snomed_main.html (accessed 12.28.15).
- Soyka, M.B., Wawrzyniak, P., Eiwegger, T., Holzmann, D., Treis, A., Wanke, K., Kast, J.I., Akdis, C.A., 2012. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-γ and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 1087–1096.e10. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.052
- Strachan, D., Sibbald, B., Weiland, S., Ait-Khaled, N., Anabwani, G., Anderson, H.R., Asher, M.I., Beasley, R., Björkstén, B., Burr, M., Clayton, T., Crane, J., Ellwood, P., Keil, U., Lai, C., Mallol, J., Martinez, F., Mitchell, E., Montefort, S., Pearce, N., Robertson, C., Shah, J., Stewart, A., von Mutius, E., Williams, H., 1997. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 8, 161–176.
- Tabar, A.I., Anda, M., Bonifazi, F., Bilò, M.B., Leynadier, F., Fuchs, T., Ring, J., Galvain, S., André, C., 2006. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 141, 369–376. doi:10.1159/000095463
- Tabar, A.I., Arroabarren, E., Echechipía, S., García, B.E., Martín, S., Alvarez-Puebla, M.J., 2011. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 57–63, 63–3. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.025
- Tabar, A.I., Echechipía, S., García, B.E., Olaguibel, J.M., Lizaso, M.T., Gómez, B., Aldunate, M.T., Martín, S., Marcotegui, F., 2005. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 116, 109–118. doi:10.1016/j.jaci.2005.05.005
- Tabar, A.I., González Delgado, P., Sánchez Hernández, C., Basagaña Torrento, M., Moreno Benítez, F., Arina, M., 2015. Phase II/III clinical trial to assess the tolerability and immunological effect of a new up dosing phase of *Dermatophagoides mix*-based immunotherapy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 25, 40–46.
- Tam, H., Calderon, M.A., Manikam, L., Nankervis, H., García Núñez, I., Williams, H.C., Durham, S., Boyle, R.J., 2016. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD008774. doi:10.1002/14651858.CD008774.pub2
- Taylor, D.R., Bateman, E.D., Boulet, L.-P., Boushey, H.A., Busse, W.W., Casale, T.B., Chanez, P., Enright, P.L., Gibson, P.G., de Jongste, J.C., Kerstjens, H. a. M., Lazarus, S.C., Levy, M.L., O'Byrne, P.M., Partridge, M.R., Pavord, I.D., Sears, M.R., Sterk, P.J., Stoloff, S.W., Szefer, S.J., Sullivan, S.D., Thomas, M.D., Wenzel, S.E., Reddel, H.K., 2008. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur. Respir. J.* 32, 545–554. doi:10.1183/09031936.00155307

- Till, S.J., Francis, J.N., Nouri-Aria, K., Durham, S.R., 2004. Mechanisms of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 1025–1034; quiz 1035. doi:10.1016/j.jaci.2004.03.024
- Valovirta, E., Berstad, A.K.H., de Blic, J., Bufer, A., Eng, P., Halken, S., Ojeda, P., Roberts, G., Tommerup, L., Varga, E.-M., Winnergard, I., GAP investigators, 2011. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin. Ther.* 33, 1537–1546. doi:10.1016/j.clinthera.2011.09.013
- van de Veen, W., Stanic, B., Yaman, G., Wawrzyniak, M., Söllner, S., Akdis, D.G., Rückert, B., Akdis, C.A., Akdis, M., 2013. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 1204–1212. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.014
- Vidal, C., Río, P.R. del, Tabar, A., Moreno, C., 2014. Allergen Immunotherapy (AIT) in Allergic Rhinitis: Long-Term Efficacy and the Development of Asthma. What Do We Know? *Curr. Treat. Options Allergy* 1, 14–26. doi:10.1007/s40521-013-0005-6
- Vidal Pan C, Blanco Guerra C, Rodríguez del Río P, Cardona Dahl V, n.d. Mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia con alérgenos, in: Davila Gonzalez I, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM (Eds.), *En Tratado de Alergología*, 2ª Edición. Ergón, pp. 1167–79.
- Von Pirquet C, 1906. Allergie. *Munch Med Wochenschr* 30, 1457–1458.
- Walker, S., Khan-Wasti, S., Fletcher, M., Cullinan, P., Harris, J., Sheikh, A., 2007. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120, 381–387. doi:10.1016/j.jaci.2007.03.034
- Walker, S.M., Durham, S.R., Till, S.J., Roberts, G., Corrigan, C.J., Leech, S.C., Krishna, M.T., Rajakulasingham, R.K., Williams, A., Chantrell, J., Dixon, L., Frew, A.J., Nasser, S.M., British Society for Allergy and Clinical Immunology, 2011. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 41, 1177–1200. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03794.x
- Walker, S.M., Pajno, G.B., Lima, M.T., Wilson, D.R., Durham, S.R., 2001. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107, 87–93. doi:10.1067/mai.2001.112027
- Wang, H., Lin, X., Hao, C., Zhang, C., Sun, B., Zheng, J., Chen, P., Sheng, J., Wu, A., Zhong, N., 2006. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy* 61, 191–197. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00913.x
- Wilson, D.R., Torres, L.I., Durham, S.R., 2003. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002893. doi:10.1002/14651858.CD002893
- Wood, R.A., 2016. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137, 973–982. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.001
- Wood, R.A., Sicherer, S.H., Vickery, B.P., Jones, S.M., Liu, A.H., Fleischer, D.M., Henning, A.K., Mayer, L., Burks, A.W., Grishin, A., Stablein, D., Sampson, H.A., 2013. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 805–812. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.060
- Xiao, C., Puddicombe, S.M., Field, S., Haywood, J., Broughton-Head, V., Puxeddu, I., Haitchi, H.M., Vernon-Wilson, E., Sammut, D., Bedke, N., Cremin, C., Sones, J., Djukanović, R., Howarth, P.H., Collins, J.E., Holgate, S.T., Monk, P., Davies, D.E., 2011. Defective epithelial barrier function in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128, 549–556–12. doi:10.1016/j.jaci.2011.05.038
- Zolkipli, Z., Roberts, G., Cornelius, V., Clayton, B., Pearson, S., Michaelis, L., Djukanovic, R., Kurukulaaratchy, R., Arshad, S.H., 2015. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136, 1541–1547–11. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.045
- Zuberbier, T., Bachert, C., Bousquet, P.J., Passalacqua, G., Walter Canonica, G., Merk, H., Worm, M., Wahn, U., Bousquet, J., 2010. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 65, 1525–1530. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02474.x
- Zuidmeer-Jongejan, L., Fernandez-Rivas, M., Poulsen, L.K., Neubauer, A., Asturias, J., Blom, L., Boye, J., Bindeslev-Jensen, C., Clausen, M., Ferrara, R., Garosi, P., Huber, H., Jensen, B.M., Koppelman, S., Kowalski, M.L., Lewandowska-Polak, A., Linhart, B., Maillere, B., Mari, A., Martinez, A., Mills, C.E., Nicoletti, C., Opstelten, D.-J., Papadopoulos, N.G., Portoles, A., Rigby, N., Scala, E., Schnoor, H.J., Sigurdardottir, S.T., Stavroulakis, G., Stolz, F., Swoboda, I., Valenta, R., van den Hout, R., Versteeg, S.A., Witten, M., van Ree, R., 2012. FAST: towards safe and effective

subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies. Clin. Transl. Allergy
2, 5. doi:10.1186/2045-7022-2-5